

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 58

L'ANÉMIE PERNICIEUSE APLASTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston ACCOLAS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Vincennes (Seine), le 27 mai 1885.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

1910

L'ANÉMIE PERNICIEUSE

APLASTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 58

L'ANÉMIE PERNICIEUSE APLASTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gaston ACCOLAS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Vincennes (Seine), le 27 mai 1883.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES
8, RUE RACHAIS, 8

—
1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		COURMONT (P.)
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN.	—

AGRÉGÉS.

MM. SAMBUC,	MM. J. LEPINE,	MM. LATARJET.	MM. MOURIQUAND.
REGAUD.	LESIEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).
COMMANDEUR.	MARTIN (EL.).	LERICHE.	GUILLEMAUD.
GAYET.	LAROYENNE.	THEVENOT.	
NEVEU-LENAIRE.	VORON.	TAVERNIER.	
PATEL.	NOGIER.	GADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. COURMONT, Président; M. NICOLAS, Assesseur;
MM. REGAUD et CADE, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE LE DOCTEUR ACCOLAS

Médecin militaire en retraite

Ancien Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine de Rennes

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR le PROFESSEUR J. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE PARIS
ET DE LYON

A MONSIEUR LE MÉDECIN MAJOR RIEUX

Répétiteur

à l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Ce n'est pas une simple tradition, mais une profonde émotion qui nous porte à remercier nos maîtres de leur constante sollicitude à notre égard.

M. le professeur Courmont a bien voulu nous ouvrir toutes grandes les portes de son laboratoire et ne nous a pas ménagé les marques de sa bienveillance; il nous fait aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nos remerciements ne sont que le faible témoignage de notre reconnaissance.

Nos maîtres des Facultés de Lyon et de Paris nous ont toujours réservé le meilleur accueil et ne nous ont ménagé ni leurs encouragements, ni l'appui de leur science et de leur expérience. Nous les prions d'accepter l'hommage de ce modeste travail comme l'expression de notre respectueuse gratitude.

M. le médecin-major Rieux, répétiteur à l'Ecole du Service de Santé militaire, nous a, au cours de ces trois années d'école, prodigué les marques de sa sollicitude : grâce à l'appui de sa haute compétence, nous avons pu aimer et comprendre l'hématologie, et mener à bonne fin ce travail, entrepris sous son inspiration. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer notre vive reconnaissance et nos respectueux remerciements.

INTRODUCTION

L'étude approfondie du sang et de ses maladies, l'hématologie en un mot, a permis d'apporter, dans ces dernières années, des modifications et des éclaircissements considérables à la question si complexe des états anémiques. Tout d'abord, on sépara les états anémiques simples, curables, d'autres formes à allure clinique grave, à évolution souvent mortelle : le groupe des anémies pernicieuses était constitué. Puis la fragmentation continua : il y a une vingtaine d'années, on isola de ce groupe une forme d'anémie bien spéciale, fatalement progressive, où les organes régénérateurs du sang semblent frappés de mort, stérilisés pour ainsi dire : c'est l'anémie arégénérative ou aplastique, que nous prendrons comme sujet de cette étude. Notre but est, si possible, de montrer l'état actuel de la question, de donner une idée précise de cette maladie, d'après les diverses théories émises et les observations publiées, et enfin d'indiquer les nombreux points obscurs de cette affection encore peu connue.

Dans une première partie, nous dirons quelques mots des anémies en général, dont nous rappellerons la classification et les principales caractéristiques; nous traiterons ensuite l'histoire de l'anémie aplastique.

Dans une deuxième partie, nous étudierons, d'après les

données actuelles, les observations publiées comme cas d'anémie aplastique, et nous verrons si toutes rentrent bien dans le cadre de cette affection, et si leur type est uniforme ou présente des variations.

Cette étude critique des observations parues jusqu'à ce jour nous permettra, dans une troisième partie, d'esquisser le tableau de cette affection en montrant ses origines et ses causes, ses symptômes, son évolution et, enfin, son anatomie pathologique. Nous tenterons d'indiquer les traits saillants qui permettent d'en faire le diagnostic et le pronostic, et nous dirons quelques mots du traitement, encore bien incertain.

Enfin, quelques mots résumeront l'ensemble de cette question.

PREMIÈRE PARTIE

LES ANÉMIES EN GÉNÉRAL

Les anémies sont caractérisées essentiellement par la diminution du nombre des globules rouges (hypoglobulie) et de l'hémoglobine avec ou sans modifications des autres éléments du sang.

Pour donner une idée exacte des altérations du sang dans ces affections, il est nécessaire de rappeler sa composition normale; chez l'adulte, on trouve, par millimètre cube :

Globules rouges.....	4.500.000 à 5.000.000
Hémoglobine	14 %
Valeur globulaire.....	1
Hématoblastes.....	300.000 à 500.000
Globules blancs.....	8.000
Polynucléaires neutrophiles.....	60 %/o soit 4.800
Polynucléaires éosinophiles.....	2-4 %/o soit 160 à 320
Polynucléaires à type mastzellen...	0,25-0,50 soit 20 à 40
Lymphocytes vrais, petits et grands.	15 à 20 %/o soit 1.200 à 1.600
Lymphocytes leucocytoïdes	15 à 20 %/o soit 1.200 à 1.600
Lympholeucocytes.....	3 à 5 %/o soit 240 à 400

Les globules rouges, d'un diamètre moyen de $7\ \mu$, ne sont ni granuleux, ni déformés et prennent fortement les colorants acides, éosine ou orange; ils n'ont pas de noyau.

Le sang, alcalin, de densité 1.058, se coagule en dix minutes, donnant un caillot ferme, élastique, fortement rétractile.

Mais, dans les anémies, la formule change; tout d'abord le chiffre des globules rouges diminue : il diminue dans des proportions variables, restant parfois presque normal; parfois, au contraire, tombant à 1 million ou même plus bas encore. A cela s'ajoutent des modifications de la coloration, de la structure et de la forme des globules rouges, du nombre des autres éléments figurés, et de la coagulation, modifications qui varient, d'ailleurs, avec le type de l'anémie.

Classiquement, on divise les anémies en deux grands types :

- 1° Les anémies secondaires, symptomatiques;
- 2° Les anémies idiopathiques, essentielles, comprenant les anémies pernicieuses, la chlorose et l'anémie pseudo-leucémique.

A notre avis, cette classification n'est pas à conserver, car les maladies essentielles diminuent chaque jour : les anémies n'échappent pas à la loi commune, et le groupe des anémies secondaires tend à s'accroître sans cesse au détriment de celui des anémies idiopathiques.

Enfin, et surtout, cette classification ne nous renseigne ni sur la formule sanguine de l'anémie, ni sur son intensité et son évolution, ni sur son pronostic.

Aussi croyons-nous plus logique et plus pratique de diviser les anémies en :

- 1° Anémies simples;
 - 2° Anémies pernicieuses,
- nous basant surtout, pour établir cette classification, sur

le degré d'abaissement du chiffre globulaire et de la quantité totale d'hémoglobine.

Cette division, qui ne préjuge en rien de la nature du processus anémique, indique immédiatement l'intensité et le degré de gravité de l'affection.

Anémies simples.

Les traits saillants des anémies simples sont les suivants :

1° *L'hypoglobulie*, moyenne, descend très rarement au-dessous de 2.000.000 de globules; toutefois, dans quelques cas exceptionnels, le chiffre des globules est tombé à un million.

2° *La morphologie des globules* reste normale ou peu s'en faut, et le sang ne contient pas d'éléments anormaux, myélocytes ou globules rouges à noyau; les globules rouges, peu ou pas déformés, de dimensions normales, renferment rarement des granulations basophiles

3° Enfin, *les organes hématopoiétiques* réagissent avec une activité plus ou moins grande suivant le degré d'hypoglobulie, mais sans présenter le surmenage, le trouble profond de la régénération globulaire qui caractérise, comme nous le verrons, les anémies pernicieuses; en général, la moelle osseuse, active chez le jeune sujet, reste inactive chez le vieillard tant que l'hypoglobulie n'atteint pas 2.000.000; toujours le processus de réparation globulaire se fait suivant le mode normal.

Le pronostic dépend, avant tout, de la cause, et l'élément anémie n'intervient qu'à titre tout à fait secondaire; si la cause est passagère, sans gravité, le pronostic sera

bénin; il sera sévère, au contraire, si l'anémie provient d'un cancer ou d'une autre affection grave. Cette bénignité relative de l'anémie simple provient de sa tendance spontanée à la guérison : supprimons la cause hypoglobulissante, l'anémie s'améliore aussitôt.

Anémies pernicieuses.

Bien différent est le tableau des anémies pernicieuses : ici, l'hypoglobulie est extrême et le chiffre des globules oscille entre 2 millions et quelques centaines de mille; l'anémie passe au premier plan du tableau clinique, masquant l'affection primitive. Le pronostic est fortement influencé par l'anémie et dépend en grande partie du mode de réaction médullaire.

La moelle osseuse peut en effet se comporter de trois façons différentes, donnant ainsi naissance à trois types d'anémies pernicieuses :

1° La moelle réagit selon le type normal, mais pressée par la nécessité de réparer rapidement une hypoglobulie intense, elle semble ne plus avoir le temps d'achever, de mûrir les hématies; elle les lance dans le torrent circulatoire souvent jeunes, inachevées, contenant encore leur noyau, avec une charge insuffisante d'hémoglobine : *c'est la réaction orthoplastique ou normoblastique.*

2° L'hypoglobulie est encore plus intense ou dure depuis plus longtemps; la moelle surmenée, profondément modifiée, ne se contente plus du mode de réaction normal. Par une sorte de retour atavique, elle reprend en partie son fonctionnement embryonnaire, jetant pêle-mêle dans le sang normocytes et normoblastes, mégalocytes et

mégalo blastes, microcytes et microblastes, même des myélocytes : *c'est la réaction métaplastique ou mégalo-blastique.*

3° La moelle renonce à la lutte, soit qu'une hyperproduction soutenue et excessive ait épuisé sa vitalité, soit que, frappée d'une sorte de débilité congénitale, ou de mort prématurée, elle ait utilisé ses dernières réserves cellulaires, soit enfin que ses éléments normaux aient été étouffés, remplacés par un tissu anormal qui prolifère pour son propre compte.

Aussi comprend-on aisément qu'on ne puisse trouver dans le sang des éléments anormaux : il n'y a plus qu'une hypoglobulie extrême qui ca toujours en s'aggravant, pour aboutir bientôt à la mort.

Cette forme d'anémie, *c'est l'anémie aplastique*, à laquelle nous bornerons notre étude, et qui n'est connue que depuis peu d'années.

Historique.

En 1888, Ehrlich, dans les *Charité Annalen*, publiait une observation d'anémie pernicieuse qui, par d'importantes particularités, différait profondément des autres cas connus : il y avait une hypoglobulie extrême, sans globules anormaux, avec leucopénie, hémorragies et absence de réaction de la moelle osseuse. Il saisit aussitôt l'importance de ces anomalies et montra le rôle des hémorragies et la signification de cette hypoglobulie sans hématies nucléées, sans formes anormales, sans éosinophiles, ainsi que ses rapports avec l'aplasie médullaire :

L'anémie aplastique était découverte et du premier coup ses symptômes et son étiologie étaient indiqués de façon très précise.

Puis le silence se fit sur cette question jusqu'en 1900, année où Muir publie un deuxième cas.

A partir de ce moment, les observations se succèdent sans interruption : ce sont celles d'Engel (1901), de Bloch, de Cade (1903), de Zeri, Dalton, Acuna, Pasteur, Senator, Vaquez et Aubertin, en 1904, d'Evans et Halton, Chauffard, Blumer, etc.; bref, tous les ans, un certain nombre d'auteurs viennent apporter des matériaux nouveaux pour l'étude de cette affection.

Mais il semble qu'on ait un peu abusé de ce terme d'anémie aplastique et qu'on l'ait parfois employé un peu hâtivement, soit dans des cas où le chiffre des globules est resté trop élevé, soit dans des cas où l'examen anatomo-pathologique n'est pas venu confirmer le diagnostic.

Aussi grouperons-nous les observations en trois catégories : dans la première, nous rangerons les observations que nous considérons comme douteuses, soit à cause de l'insuffisance des caractères constatés, soit à cause de l'insuffisance de l'examen anatomo-pathologique ou hématologique. Dans la deuxième, nous étudierons un groupe de cas assez particuliers où la régénération a été entravée par un tissu anormal implanté dans la moelle osseuse, et étouffant le tissu médullaire véritable.

Dans la troisième catégorie enfin, nous rangerons les anémies aplastiques vraies, avec leur cortège de symptômes habituels, avec leurs phénomènes hémorragiques et leur anatomie pathologique classique.

Cette étude critique composera notre deuxième partie.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

1^{er} GROUPE. — Observations à caractères hémato- logiques et anatomiques insuffisants.

Ce groupe contient un certain nombre d'observations parfois très voisines des anémies aplastiques vraies : nous les en séparerons cependant afin d'avoir un ensemble d'anémies aplastiques absolument inattaquable.

Nous allons étudier séparément chaque cas douteux, en indiquant les points qui les rapprochent des anémies aplastiques et, s'il y a lieu, ceux qui les en distinguent.

A. — Observations à caractères anatomiques insuffisants.

OBSERVATION I

(ROUBIER. — *Thèse de Lyon*, 1909, observation 35, pages 173-175).

Homme de 63 ans ; rien d'anormal dans ses antécédents : ni syphilis, ni hémorragies. Entre à l'hôpital pour faiblesse et oppression.

Le malade présente de la congestion et de l'œdème pulmonaire, de l'œdème des membres inférieurs, de la pollakiurie. Tension faible, pas d'albumine.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges.	1953000
Globules blancs.	7130
Valeur globulaire (Hayem).	1,3
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires	46,4
Eosinophiles.	2,8
Grands mononucléaires.	2,6
Mononucléaires.	46,3
Formes de passage.	1,9

Anisocytose, poikilocytose ; pas de globules rouges nucléés.

Le malade meurt de broncho-pneumonie.

AUTOPSIE. — Œdème pulmonaire formidable, néphrite interstitielle intense. Pas de cancer, *pas d'examen des organes hématopoiétiques.*

Cette observation présente des caractères qui nous empêchent de conclure à l'anémie aplastique. Ces caractères sont :

1° Le chiffre des globules rouges, trop élevé pour qu'on puisse affirmer l'aplasie médullaire ;

2° La formule hémoleucocytaire, avec persistance des éosinophiles ;

3° L'absence d'examen anatomo-pathologique des organes hématopoiétiques et de la moelle osseuse en particulier.

OBSERVATION II

(ROUBIER. — *Thèse de Lyon*, 1909, observation 34, pages 171-173).

Homme de 67 ans, entrant l'hôpital pour faiblesse.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Variole, grippe, alcoolisme.

ETAT ACTUEL. — Un peu de congestion pulmonaire ; œdème des membres inférieurs ; souffles anémiques. Anorexie, constipation légère ; pas d'autres troubles digestifs. Pas d'albumine.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges.	1,300.000
Globules blancs.	12.000
Valeur globulaire (Sahli)	2

Globules rouges de dimensions et de formes irrégulières.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	65,2
Eosinophiles.	0,6
Grands mononucléaires.	2,1
Lymphocytes.	31,7
Formes de passage.	0,4
Pas de myélocytes.	

L'état s'aggrave rapidement, avec myosis, œdème, pâleur extrême ; mort deux mois après l'entrée à l'hôpital.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges.	750.000
Globules blancs.	3.875
Valeur globulaire.	2,3

Résistance globulaire augmentée, rétractilité du caillot diminuée.

AUTOPSIE. — Tubercules cicatrisés aux sommets ; congestion des bases. Reins durs avec sclérose interstitielle ancienne et inflammation subaiguë des tubuli contorti. Rien aux autres organes, sauf de l'athérome aortique.

Pas d'examen des organes hématopoiétiques.

Cette deuxième observation se rapproche un peu plus de l'anémie aplastique, en particulier par l'hypoglobulie qui est extrême, tout au moins au deuxième examen du sang.

Mais il manque la seule preuve qui, en l'espèce, puisse

nous donner une certitude : l'examen de la moelle osseuse.

OBSERVATION III

(ACUNA. — *Argentina Medica*, 1904).

Jeune fille de 9 ans qui, brusquement, dans l'espace d'un mois, présente les symptômes d'une anémie intense avec *purpura*, *légères hémorragies gingivales*, fièvre et mort avec symptômes asphyxiques.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges.	1.500.000
Globules blancs.	4.200
Hémoglobine.	42 %
Valeur globulaire.	augmentée
Polynucléaires.	15 %
Lymphocytes.	68 %

Pas de globules rouges nucléés, pas de grosse rate, pas d'hypertrophies ganglionnaires.

Pas d'autopsie.

Cette absence d'autopsie est regrettable, car, malgré le chiffre un peu élevé des globules rouges, cette observation présente le tableau complet de l'anémie aplasique : hémorragies, évolution rapide, forte diminution des polynucléaires avec baisse du chiffre des globules blancs.

OBSERVATION IV

(CHAUFFARD. *Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1904, XXXI, p. 313.)

Homme de 32 ans, présentant une pâleur et un affaiblissement progressifs ; maux de tête fréquents, bourdonnements d'oreille, vertiges avec tendances syncopales.

Pas d'hémorragies ; aucune cause visible de cet état.

L'affaiblissement progressif oblige le malade à quitter son

travail de serrurier, à s'aliter, puis à entrer à l'hôpital Cochin le 9 mars 1904.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Ni syphilis, ni paludisme ; saturnisme ancien, alcoolisme.

ÉTAT ACTUEL. — Malade blême, paraissant exsangue. Sueurs profuses ; *taches purpuriques disséminées*.

Foie gros, dur, indolore ; rate tuméfiée perceptible à la palpation. Pas d'adénopathies.

Bruits du cœur faibles ; frottements péricardiques légers, souffles jugulaires.

Anorexie sans troubles digestifs au début ; mais les vomissements apparaissent bientôt, ainsi que *des épistaxis*.

Urines : pâles, ni sucre ni albumine ; peu d'urée : 1.000-1.500 par vingt-quatre heures. Température centrale de 38 à 39° avec hypothermie finale.

Le 15 mars, le malade est emmené par sa famille et meurt le 16.

EXAMEN DU SANG. — Sang très fluide, peu visqueux :

	10 mars	11 mars	14 mars
Hématies.....	480.000	680.000	514.000
Hémoglobine	15 %	14 %	VG=0,78
Leucocytes.....	1.200	1.000	
Polynucléaires neutrophiles.	50	48	
Polynucléaires éosinophiles.	0	1	
Mononucléaires	27	27	
Lymphocytes.....	23	24	

Les globules rouges sont normaux comme forme et comme volume. Pas de myélocytes ; un seul globule rouge nucléé (mégalo-blaste) trouvé par l'examen de nombreuses préparations. Pas d'œufs ni de parasites dans les matières fécales.

Pas d'autopsie.

Ici encore, un certain nombre de points font penser à l'anémie aplasique : ce sont les taches purpuriques et les épistaxis ; c'est le nombre infime des globules rouges, tous

normaux d'aspect, et des globules blancs; c'est la disparition presque complète des éosinophiles et la diminution des polynucléaires; c'est enfin la pâleur des urines.

Aussi l'autopsie eût-elle été absolument nécessaire pour établir :

1° Si la moelle osseuse, comme c'est probable, était inactive;

2° Si son tissu était simplement grasseux, ou envahi par des formations anormales.

OBSERVATION V

(DALTON. — Transactions of the *Clinical Society* of London, février 1904, XXXVII, p. 101.)

Homme de 21 ans, manœuvre, faisant un dur travail.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES, COLLATÉRAUX ET PERSONNELS. — Rien d'anormal.

Entre au King's Collège Hospital, en février 1903, pour faiblesse, dyspnée, céphalée et *épistaxis* ayant débuté en janvier. Ni diarrhée, ni constipation, mais des crises de vomissements.

ÉTAT DU MALADE A L'ENTRÉE. — Anémie intense, profonde asthénie, vertiges, dyspnée d'effort. Peau jaune sale, muqueuses pâles, pas d'émaciation ; nombreux souffles anémiques. Matité splénique augmentée ; quelques petits ganglions cervicaux. Vue altérée : on trouve des *hémorragies rétiniennes*.

Rien d'anormal n'est relevé aux autres organes.

MARCHE DE L'AFFECTION. — Pétéchies, épistaxis fréquentes; la tendance aux hémorragies est telle que les piqûres du lobe de l'oreille, pour l'examen du sang, provoquent toujours une hémorragie profuse. Suppuration gingivale avec abcès alvéolaire ayant duré cinq mois ; otorrhée purulente avec perforation du tympan ; adénite cervicale concomitante.

Urines pâles, normales, sans albumine.

La température oscille entre 39,5 et 36,2.

EXAMEN DU SANG. — Oligocythémie progressive faisant tomber le nombre des globules rouges de 1.200.000 en février à 393.720 en mai, puis légère amélioration avec un maximum de 600.000 globules rouges en juillet.

Sur 15 examens du sang, 7 fois on ne trouva pas de normoblastes, 6 fois on en trouva un ou deux, 2 fois il y en avait quelques-uns. Ces deux examens furent pratiqués l'un en février, l'autre le 26 juin, époque de la légère amélioration notée. On a trouvé une fois un mégaloblaste, deux fois quelques polychromatophiles. Hématies irrégulières comme formes et comme dimensions. Lors de l'amélioration, ces anomalies de formes et de tailles disparurent.

Hémoglobine : 26 % en février, tombant à 13 % en mai, pour remonter à 17 % en juillet.

Valeur globulaire en février 1,08, en mai 1,8, en juillet 1,4

Formule leucocytaire : leucopénie marquée, sauf pendant la suppuration de l'abcès alvéolaire : la leucocytose fut alors de 57.000. Mais, à part ce cas, le chiffre des leucocytes passa, par oscillations, de 9.800 en février, à 800 en juillet. Lymphocytose relative très nette. Formule hémoleucocytaire le 9 mai :

Globules rouges.	393.720
Globules blancs.	600
Polynucléaires.	19,5 %
Lymphocytes.	78

Cette lymphocytose relative qui persista même lorsque la leucocytose s'éleva à 57.000 sous l'influence de la suppuration, s'atténua lorsque le chiffre des hématies se releva, et quand le malade quitta l'hôpital en juillet la proportion était de 40 polynucléaires % et 53,5 lymphocytes. Les éosinophiles passèrent de 3 à 0,5 %.

Deux fois on rencontra 1,5 mastzellen % et un fois 1 myélocyte.

Après l'échec du traitement par l'arsenic, l'antisepsie intestinale et l'opothérapie médullaire, on essaya les injections de sérum antistreptococcique : la première sembla améliorer

un peu l'état du sang, mais la seconde donna une vive réaction locale et générale. Le traitement par l'HCl et la pepsine échoua également.

Mort du malade hors de l'hôpital. *Pas d'autopsie.*

Le cas de Dalton, dans son ensemble, a présenté une évolution d'anémie aplastique : début par des épistaxis, tendance invincible aux hémorragies, évolution rapide et fatale, ce sont bien là les caractères de l'anémie aplastique. D'ailleurs, l'hypoglobulie intense et progressive, avec augmentation de la valeur globulaire, la grande diminution du nombre des leucocytes, avec la lymphocytose relative très intense et la disparition progressive des éosinophiles, la pâleur des urines, l'échec de tous les traitements, bref la grande majorité des symptômes plaident en faveur de ce diagnostic. Il est cependant des anomalies qui ne sont pas négligeables : ce sont les oscillations de la formule sanguine avec phases d'amélioration, et la présence d'éléments anormaux : globules rouges déformés, mégalo blastes rares, mais existant, polychromatophiles et même myélocytes.

En présence de ces anomalies, on ne peut que regretter l'absence d'autopsie et laisser le diagnostic en suspens.

OBSERVATION VI

(P. E. WEIL. — In thèse Houlmann, Paris, 1907-1908, p. 52.)

Femme de 42 ans. ANTÉCÉDENTS. — Chlorose ; dyspepsie ancienne. Pas d'hémorragies ; règles normales.

Fin décembre 1906, troubles digestifs graves : inappétence, vomissements, diarrhée ; puis une anémie intense survient.

En avril 1907, on trouve à l'examen du sang 750.000 héma-

ties. Etat de la malade le 1^{er} mai ; diarrhée incôercible, et intolérance digestive absolue. Pâleur extrême, souffles anémiques, hypotension, pouls rapide. Température 38-40 ; délire agité.

Urines normales. Foie et rate normaux. Règles courtes et pâles. Pas d'œufs de parasites dans les selles.

EXAMEN DU SANG. — 1^{er} mai :

Globules rouges.	592.000
Hémoglobine.	0,18
Valeur globulaire.	1,52
Globules blancs.	3.000
Polynucléaires.	72 %
Mononucléaires.	22
Macrophages.	6

Pas d'éosinophiles, pas de myélocytes, pas de globules rouges nucléés, peut-être un mégalo-blaste ; globules non déformés, mais très augmentés de volume, chargés d'hémoglobine. Pas de basophiles.

Le traitement par le sérum de lapin saigné améliore l'état général et la formule sanguine. La formule, le 10 juin, est :

Globules rouges.	1.350.000
Valeur globulaire.	1,78
Globules blancs.	2.000
Polynucléaires.	37
Mononucléaires.	47
Macrophages.	15

Avec apparition de globules rouges nucléés ; l'amélioration, aidée par le traitement arsenical et la reprise de l'alimentation, se poursuit progressivement.

25 juillet :

Globules rouges.	2.400.000
Valeur globulaire.	1,21
Globules blancs.	3.800
Polynucléaires.	70
Mononucléaires.	20

Fin septembre, rechute avec déglobulisation progressive.

15 octobre :

Globules rouges	1.680.000
Valeur globulaire	1,3

Pas de globules rouges nucléés.

En octobre, *épistaxis abondante* ; une injection sous-cutanée donne naissance à un *hématome*, avec *hémorragie* par l'orifice de la piqûre. *Les gencives, fongueuses, saignent facilement.*

8 novembre :

Globules rouges	420.000
Hémoglobine.	0,15
Valeur globulaire	1,78

Ni myélocytes, ni globules rouges nucléés.

Mort le 15 novembre. *Pas d'autopsie.*

L'évolution de ce cas est tout à fait anormale; les troubles digestifs graves du début, l'amélioration progressive sous l'influence du traitement, l'augmentation du diamètre des hématies, et la polynucléose relative avec disparition des éosinophiles font penser à l'anémie de Biermer.

En octobre, au contraire, l'anémie prend franchement l'allure de l'anémie aplastique avec ses hémorragies répétées, son hypoglobulie intense et progressive, son absence d'éléments anormaux dans le sang, et son évolution fatale malgré le traitement; malheureusement, il manque, à cette époque, un examen détaillé du sang, avec formule leucocytaire complète.

Enfin, l'autopsie manque, malgré l'intérêt considérable qu'elle eût présenté, en donnant la clef des anomalies constatées et en permettant peut-être de saisir, dans son mécanisme intime la constitution de l'anémie aplastique.

OBSERVATION VII

(W. THOMAS et H.-D. ROLLESTON. — *British Medical Journal*,
janvier 1910).

Homme de 30 ans.

ANTÉCÉDENTS. — Rien à noter, sauf une influenza grave à 18 ans ; pas de syphilis.

A Noël 1908, abcès du palais ; un dentiste extrait six dents d'abord, puis quinze autres dents. Dès le début de l'affection, suppuration infecte des gencives, très améliorée, en juin 1909, au moyen de bains de bouche alcalins prescrits par le D^r W. Thomas. En septembre, un voyage aggrave l'état général ; anorexie, insomnies, palpitations. Le pus des gencives contient divers germes, entre autres l'association fuso-spirillaire de Vincent.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	840.000	
Hémoglobine.	17	
Valeur globulaire	1	
Globules blancs	12.000	
Polynucléaires.	1.414	12 %
Petits lymphocytes	6.624	55 %
Grands mononucléaires	3.840	32 %
Eosinophiles et mastzellen	0	
Myélocytes.	96	0,8 %

3 normoblastes pour 250 leucocytes.

Globules rouges un peu inégaux comme diamètre.

Pas de splénomégalie, pas d'adénopathies ; purpura. Mort le 2 novembre. *Pas d'autopsie.*

S'agit-il ici d'anémie aplastique, comme le pensent les auteurs, en s'appuyant sans doute sur l'hypoglobulie, la lymphocytose relative, l'absence d'éosinophiles et de mastzellen, et l'évolution fatale ? C'est possible, mais, en

raison de l'absence d'autopsie, rien ne permet de l'affirmer.

Toutefois, la leucocytose, la présence de normoblastes assez nombreux, les déformations légères des hématies et l'absence d'hémorragies ne sont guère en faveur de ce diagnostic.

B. — Observations à caractères hématologiques insuffisants.

Nous avons affaire, dans cette catégorie, à des observations complètes, avec examen anatomo-pathologique à l'appui, mais pour lesquelles on ne peut affirmer l'anémie aplastique, soit parce que le chiffre globulaire reste un peu trop élevé pour éliminer complètement le diagnostic d'anémie simple, soit parce que la moelle osseuse présente, au moins en partie, une tendance nette à la régénération globulaire.

OBSERVATION VIII

(ENGEL. — Un cas d'anémie pernicieuse avec moelle jaune dans les épiphyses. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, Bd XL, 1900, p. 17.)

Femme de 31 ans, malade depuis trois semaines et alitée depuis quinze jours : faiblesse générale, céphalée, scintillement devant les yeux, *hémorragies gingivales et méléna*.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES ET PERSONNELS. — Rien à noter, sauf des troubles menstruels.

ÉTAT ACTUEL. — Anémie ; muqueuses décolorées, souffle systolique à l'artère pulmonaire ; pas d'hémorragies cutanées ni rétiniennes, pas d'amaigrissement. Des érosions buccales font penser à un empoisonnement. Utérus normal, mais *métrorragies*. Albuminurie. Température 39°. L'affection achève son évolution en huit jours.

Globules rouges	2.115.000
Hémoglobine.	18 %

Pas d'irrégularités de formes ou de dimensions. *Pas de globules rouges à noyau*, pas de polychromatophilie.

Leucopénie notable.

Polynucléaires.	7
Lymphocytes.	90
Mastzellen et éosinophiles	0

La pâleur, plus accentuée que ne le ferait supposer le nombre des globules tient à l'abaissement de la valeur globulaire.

AUTOPSIE. — *Pas de moelle rouge dans la diaphyse* ; celle de l'épiphyse est très légèrement rosée. Moelle diaphysaire et moelle costale : *pas de cellules, mais un magma jaune liquide* contenant de la graisse et de nombreux microbes.

Au premier abord, cette femme paraît avoir succombé à une anémie aplastique, dont le début hémorragique, la conservation de l'embonpoint, l'absence de globules rouges anormaux, d'éosinophiles et de mastzellen, et la leucopénie avec énorme lymphocytose relative sont des symptômes classiques.

Mais, à un examen plus attentif, on s'aperçoit que l'ensemble a plutôt l'allure d'une septicémie avec anémie. L'hypoglobulie est assez intense, c'est vrai, mais elle reste au-dessus de 2.000.000, sans dépasser par conséquent ce qu'on observe dans les anémies simples.

La valeur globulaire, généralement élevée dans l'anémie aplastique, est ici abaissée. Enfin, la température élevée, avec albuminurie, l'évolution très rapide, tout cela est bien plus en faveur d'un processus infectieux grave, d'une septicémie, dont l'invasion microbienne de la moelle est la signature.

OBSERVATION IX

(BLOCH — Sur la signification des mégaloblastes et des mégalocytes, *Ziegler's Beiträge*, 1903, F. XXXIV, page 347).

Femme de 63 ans, bien portante habituellement. Depuis six semaines, faiblesse et pâleur progressives, avec *nombreuses pétéchies et hémorragies nasales, gingivales, buccales et rétinienne*s. Masse nécrosée à la partie inférieure de la paroi du pharynx. Pas d'amaigrissement ni de troubles digestifs. Souffles anémiques intenses. Rate un peu augmentée de volume.

Globules rouges	1.970.000
Globules blancs	3.250
Hémoglobine.	28 %

Pas de globules rouges nucléés, pas de formes géantes ou naines, légères irrégularités de forme et de diamètre. Lymphocytose relative marquée. Mort deux jours après l'entrée.

AUTOPSIE. — *Nombreuses hémorragies sur les organes*, mais pas de lésion expliquant l'anémie. La moelle des os longs ne montre pas de transformation lymphoïde ; *pas de mégaloblastes* dans la moelle costale.

Nous hésitons beaucoup à exclure ce cas du cadre des anémies aplastiques : les hémorragies multiples et répétées, l'absence d'amaigrissement, la diminution des globules blancs avec lymphocytose relative, l'absence d'hématies anormales, les constatations d'autopsie enfin, tout nous amène à ce diagnostic. Cependant, peut-être, par excès de prudence, nous éliminons ce cas à cause du chiffre des globules, encore un peu élevé, surtout pour un sujet âgé, à cause du peu de détails donnés sur l'examen de la moelle costale, et à cause aussi du manque d'examens hématologiques successifs, permettant de suivre la marche progressive de l'anémie.

OBSERVATION X

(CADE. — *Bulletin Médical*, 18 juillet 1903, p. 647. Anémie pernicieuse avec moelle jaune dans les épiphyses et la daphyse des os longs).

Homme de 55 ans entré à l'hôpital le 2 novembre 1902.

ANTÉCÉDENTS COLLATÉRAUX. — Sa femme et son frère sont morts de cancer. Rien d'anormal dans ses antécédents héréditaires ou personnels : ni alcoolisme, ni syphilis.

Malade depuis un an, il ne souffre que d'un symptôme, la diarrhée, symptôme amélioré par un séjour qu'il fit au mois de juin dans le service ; mais depuis le malade a progressivement maigri et perdu ses forces. Ni mélæna, ni vomissements, ni douleurs ; anorexie avec dégoût pour la viande. Pâleur jaunâtre des téguments ; amaigrissement de 14 kilos, léger œdème malléolaire et lombaire. Muqueuses décolorées. Température normale.

Tube digestif normal, pas d'œufs de parasites dans les selles ; foie et rate normaux. Pas de ganglions. Pas d'albumine. Pupilles inégales ; abolition des réflexes pupillaires et rotuliens. La cachexie augmente, la peau est complètement décolorée. Mort le 20 décembre.

EXAMEN DU SANG. — 10 décembre :

Globules rouges	613.000
Globules blancs	40.000
Polynucléaires.	58 %
Mononucléaires (surt.lymphocytes)	40,33 %
Eosinophiles.	1,6

Ni myélocytes, ni globules rouges nucléés ; globules rouges un peu augmentés de volume. Valeur globulaire augmentée. Caillot fortement rétractile.

AUTOPSIE : 21 décembre. — Œdème pulmonaire. Cœur petit, pâle avec légère stéatose. Pas de néoplasme dans aucun organe. Reins gros et pâles. Pas d'altérations du tube digestif. Foie pâle avec sclérose légère et stéatose centro-lobulaire ; infiltration diffuse et assez intense de pigment ferrique. Rate

petite, légèrement infiltrée de pigment. Diaphyse humérale : moelle jaune contenant seulement quelques globules rouges, quelques lymphocytes, et des débris cellulaires, ni myélocytes ni érythroblastes.

Moelle costale et sternale rouge, active, contenant des hématies, des globules rouges à noyau (normoblastes surtout), des myélocytes, éosinophiles et neurophiles, et quelques polynucléaires, lymphocytes et mononucléaires non granuleux à noyau pâle.

Il existe, dans ce cas, de nombreuses différences avec ce que nous considérons comme type d'anémie aplastique. L'affection a débuté par des troubles digestifs graves, diarrhée, anorexie, dégoût pour la viande; le malade, qui n'a jamais présenté d'hémorragies, a maigri énormément; la formule sanguine diffère profondément de la formule aplastique, malgré son hypoglobulie sans hématies anormales. Au lieu de la leucopénie avec absence d'éosinophiles, et lymphocytose relative, qui est la règle dans l'anémie aplastique, nous avons ici une leucocytose intense, et si, à première vue, la proportion de polynucléaires (58 p. 100) et d'éosinophiles (1,5 p. 100) semble faible, il suffit de les évaluer par millimètre cube pour constater que leur nombre est très augmenté : il y a 23.200 polynucléaires au lieu de 4.800, chiffre normal, et 640 éosinophiles au lieu de 320. Le caillot lui-même diffère : irrétractile dans l'anémie aplastique, il se rétracte fortement dans le cas présent.

Enfin, les résultats de l'autopsie ne font que confirmer notre opinion et permettent d'écarter ce cas du groupe des anémies aplastiques vraies; en effet, si la moelle diaphysaire de l'humérus est jaune, la moelle des os plats, rouge, active, est en pleine reviviscence; il y a, en outre,

des signes de destruction globulaire évidente, comme en témoigne le pigment ferrique qui infiltre le foie et la rate.

OBSERVATIONS XI et XII

(STEINHAUS et STORDEUR. — *Archives de médecine expérimentale*, 1908, page 805).

Femme de 43 ans, malade depuis plusieurs mois, entre à l'hôpital en mai 1904, pour céphalalgie et affaiblissement intense. Peau et muqueuses très pâles. Quelques jours après l'entrée, *apparition de nombreuses pétéchies sur le tronc et les membres*. L'affection progresse rapidement. Mort le 29 mai 1904.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	2.000.000
Globules blancs	5.000
Petits lymphocytes	70 %
Grands lymphocytes	5
Polynucléaires neutrophiles	25

Ni éosinophiles, ni globules rouges nucléés.

AUTOPSIE : 30 mai 1904. — Téguments pâles, avec *nombreuses pétéchies*. Pannicule adipeux et muscles bien développés. OEdème pulmonaire ; traces de tuberculose ancienne du poumon droit, avec adhérences pleurales. Cœur dilaté, brun jaunâtre avec *hémorragies sous-péricardiques*. Reins normaux. Tube digestif normal, à part *quelques hémorragies* et de multiples cicatrices de dysenterie. Foie un peu gros, brun clair, avec taches pigmentaires et structure trouble du parenchyme. Rate normale. Ganglions thoraciques et abdominaux petits, partiellement envahis de graisse. *La moelle fémorale est jaune clair, adipeuse*. Dans le sternum, les côtes et les vertèbres, la moelle est remplacée par un peu de liquide jaune rosâtre.

Deuxième observation

Homme de 27 ans, entré à l'hôpital le 28 septembre 1907. Dans ses antécédents on note du *rachitisme*.

L'affection actuelle a débuté il y a deux ans, par de la torpeur, de la céphalalgie accompagnées bientôt de troubles digestifs, douleurs gastriques et constipation. Pollakiurie nocturne.

A l'arrivée du malade, on note : anémie très accentuée, dépression profonde avec palpitations, dyspnée et céphalalgie. Peau très pâle avec *nombreuses pétéchies*. *Hémorragies gingivales* ; langue recouverte d'un enduit brunâtre ; haleine fétide.

Tuberculose ancienne des sommets. Cœur dilaté, avec souffle présystolique et systolique.

L'anémie s'aggrave rapidement ; la vue baisse et on constate une *rétinite avec hémorragies* et double névrite optique ; *nouvelles poussées de pétéchies*. Mort le 25 décembre 1907.

EXAMEN DU SANG. — 30 septembre 1907 :

Globules rouges	1.960.000
Hémoglobine.	40 %
Globules blancs	2.700
Polynucléaires neutrophiles	31 %
Petits lymphocytes	57
Grands lymphocytes	9
Formes de transition	3

Ni globules rouges anormaux, ni éosinophiles.

Mêmes résultats le 24 septembre, le 1^{er} octobre et le 11 décembre, mais des globules rouges déformés et de taille variable apparaissent.

AUTOPSIE : 26 décembre 1907. — Téguments très pâles, avec *nombreuses pétéchies*.

Tuberculose ancienne des sommets, adhérences pleurales ; œdème pulmonaire ; anthracose des ganglions.

Cœur très pâle, avec *hémorragies sous-péricardiques* ; ven-

tricules dilatés avec insuffisance des valvules auriculo-ventriculaires ; épanchement péricardique.

Estomac et intestin grêle couverts d'hémorragies ; gros intestin normal. Moelle fémorale grasseuse et peu abondante. Moelle costale et sternale remplacée par un liquide incolore très peu abondant. Ganglions envahis par le tissu adipeux.

Dans les deux cas, dégénérescence grasseuse et tuméfaction trouble des parenchymes ; nombre énorme de mastzellen dans tous les organes, surtout dans les ganglions et la moelle osseuse.

Les deux cas rapportés par Steinhaus et Stordeur ressemblent beaucoup à de l'anémie aplastique par leurs phénomènes hémorragiques, leur leucopénie avec intense mononucléose relative et absence d'éosinophiles, leur évolution sans amaigrissement. On pourrait donc les considérer comme des cas d'anémie aplastique. Cependant, en raison du chiffre encore élevé des globules rouges, surtout dans la première observation, en raison aussi du peu de renseignements donnés sur la moelle osseuse, nous trouvons préférable de les regarder comme douteux.

Signalons en passant une particularité que nous ne pouvons expliquer, le nombre énorme des mastzellen dans tous les organes.

OBSERVATION XIII

(E. RICCA BARBERIS. — Un cas d'anémie pernicieuse du type aplastique dans une infection puerpérale. *Riforma medica*, 1908, n° 31).

Grossesse gémellaire interrompue au septième mois, à la suite d'une chute. Aussitôt après, *métrorragies abondantes*. Rétention placentaire, fièvre puerpérale, mort le treizième jour.

Pendant le séjour à l'hôpital (septième au treizième jour),
téguments et muqueuses très pâles.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	2.200.000
Hémoglobine.	30 %
Valeur globulaire	0,68
Globules blancs	4,600

Irrégularités dans la forme et le diamètre des globules rouges, qui présentent des signes de dégénérescence. Globules rouges nucléés très rares. Eosinophilie ; cellules d'irritation ; bouleversement de la formule d'Aneth pour les leucocytes neutrophiles. Moelle osseuse : rouge pâle ; peu d'érythroblastes, prédominance des myélocytes. Très peu de lymphocytes non granuleux et de leucocytes à noyau complètement développé. Leucocytes granuleux : surtout mononucléaires. Très peu d'éosinophiles, de mastzellen, de plasmazellen et de mégacaryocytes.

L'auteur en fait une anémie intermédiaire entre l'anémie orthoplastique et l'anémie aplastique, mais très près de l'anémie aplastique ; il se demande, toutefois, s'il ne s'agit pas d'une anémie simple consécutive à une perte de sang, avec réaction régénérative affaiblie par l'infection puerpérale. C'est à cette opinion que nous nous rallierons, mais en faisant remarquer que l'intervention retardante du processus infectieux n'est pas indispensable pour expliquer la formule sanguine : l'hypoglobulie étant modérée, il est tout naturel qu'on rencontre peu d'hématies nucléées dans le sang ; on pourrait même n'en pas rencontrer du tout sans pour cela être obligé de faire le diagnostic d'anémie pernicieuse.

En résumé, ce groupe contient une série d'observations très différentes : les unes présentent des caractères qui

les distinguent franchement de l'anémie aplastique; mais d'autres, en revanche, par leur évolution, par la majorité de leurs symptômes, se rapprochent tellement de cette affection, que seules l'absence d'examen anatomo-pathologique, ou une évolution écourtée par une mort trop rapide nous empêchent d'admettre ces cas dans le cadre des anémies aplastiques proprement dites.

2^e GROUPE. — Observations d'anémie aplastique par prolifération exclusive de globules blancs dans la moelle osseuse.

Le deuxième groupe est beaucoup plus homogène, et présente dans l'ensemble une physionomie bien particulière.

Dans ces cas, il y a vraiment anérythropoïèse, mais elle ne provient pas de ce fait que la moelle est stérile et réduite à l'état de simple amas graisseux sans structure bien définie : *l'aplasie résulte ici de l'apparition, dans la moelle, d'une réaction surtout lymphoïde, parfois myélocytaire, sous forme d'un véritable tissu de remplacement, qui comprime, étouffe et détruit le tissu médullaire normal : il s'ensuit forcément l'arrêt complet et définitif de l'érythropoïèse.*

Ces cas ont été observés par Senator (1904), Lesné, Clerc et Læderich, Blumer (1905), de Massary et P. Weil (1908). Enfin, nous-même en rapportons un cas inédit, dû à l'obligeance de M. le docteur Devic.

Tous ces cas se ressemblent par quelques points communs, entre autres par l'état de la moelle; néanmoins, en

raison de certaines dissemblances, jugeons-nous préférable de les étudier séparément.

OBSERVATION XIV

(SENATOR. — *Zeitschrift für klinische Medizin*, décembre 1904.)
(Résumé in thèse Aubertin, p. 236.)

Anémie pernicieuse avec transformation lymphoïde de la moelle.

Enfant de 13 ans, atteinte depuis quelques mois d'anémie cryptogénétique, sans amaigrissement, avec faiblesse extrême, tachycardie sans fièvre, souffles vasculaires et cardiaques, *hémorragies rétinienne*s. Pas d'œdème. Aucune lésion viscérale. La rate n'est pas grosse ; la pression sur le sternum est légèrement douloureuse.

Globules rouges 1.040.000

Globules blancs 8.000

Hémoglobine 8 à 10 %

Les globules rouges présentent une légère poikilocytose, mais pas d'autre symptôme anormal. De longues recherches pratiquées à trois reprises n'ont *pas montré de globules nucléés*.

Les leucocytes sont presque tous des lymphocytes : il y a très peu de polynucléaires neutrophiles, et absence complète d'éosinophiles.

Les jours suivants, l'état s'aggrave, la température monte à 39° et l'enfant présente du délire. Les globules rouges sont tombés à 970.000, les blancs sont à 8.700, la formule leucocytaire est la même. Mort au bout de huit jours.

AUTOPSIE. — Rien de particulier dans les viscères, que des lésions dégénératives et des *hémorragies*. Le sang du cœur contient 728.000 globules rouges et 11.200 leucocytes. Les hématies ne présentent rien de particulier en dehors de la poikilocytose et d'une légère vésiculation. Formule leucocytaire : 16 % de polynucléaires ; 83 % de mononucléaires (presque exclusivement lymphocytes) ; pas d'éosinophiles.

La rate n'est pas grosse et ne présente rien de particulier macroscopiquement et histologiquement.

La moelle osseuse de l'extrémité supérieure du fémur, du sternum et des côtes est rouge. Dans les frottis on ne trouve que des lymphocytes : *il n'y a pas de normoblastes ni de mégakloblastes, pas de polynucléaires ni d'éosinophiles*, et très peu de cellules graisseuses.

Les coupes de la moelle fémorale montrent, à côté de nombreux trous répondant à de la graisse, un tissu finement réticulé dans lequel on trouve presque exclusivement des cellules mononucléées et, en tout, un seul éosinophile et un seul globule rouge nucléé. Les amas de lymphocytes se trouvent surtout autour des vaisseaux et même dans l'épaisseur de leur paroi.

Dans l'étiologie de ce cas, on ne peut retrouver d'hémorragies. Notons également une particularité de la formule sanguine : au lieu d'être abaissé, comme dans la plupart des observations, le chiffre des globules blancs est resté normal, voire même plus élevé que normalement dans le sang du cœur; cette absence de leucopénie coïncide avec une lymphocytose intense.

Cette particularité, l'état de la moelle permet de l'expliquer : rouge dans les os plats, les diaphyses des os longs, et en partie dans les épiphyses; elle présente cependant une disparition totale du tissu myéloïde normal, et on trouve, soit de la graisse, soit de véritables nids lymphocytaires.

Il est d'autant plus intéressant de constater cet état, que l'affection est survenue chez une enfant de 13 ans, dont la moelle aurait dû, comme toujours chez les jeunes sujets, combattre vigoureusement le processus anémique, et proliférer activement.

OBSERVATION XV

(LESNÉ, CLERC et LÉDERICH. — Anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuse. Thèse d'Aubertin, Paris, 1904-1905, p. 233.)

Homme de 27 ans, entrée à l'hôpital le 3 octobre 1904, pour anémie grave. *Il est le quatrième de onze enfants, dont deux seulement sont vivants ; son frère jumeau est mort en bas âge.* Depuis l'âge de deux ans, crises d'épilepsie de plus en plus fréquentes ; actuellement, elles surviennent de deux à cinq fois par semaine. Ni syphilis, ni blennorrhagie, ni alcoolisme.

Malade depuis le 31 août, dyspnée et palpitations rendant tout effort impossible, puis affaiblissement général, céphalée, pâleur croissante.

ETAT ACTUEL. — Malade très apathique et prostré, extrêmement pâle, jaune verdâtre. Légère asymétrie faciale. Battements de l'aorte abdominale, des sous-clavières et des carotides, avec thrill au niveau de ces dernières. Bruit de diable aux jugulaires. Tension artérielle : 14.

Système nerveux : rien d'anormal. Appareils respiratoire et digestif normaux ; pas de parasites dans les fèces. Foie et rate normaux.

Pas de fièvre. Pas d'hémorragies cutanées ; *hémorragies rétinienne*s avec œdème papillaire.

Mort le 9 octobre, au cours d'une attaque d'épilepsie.

EXAMEN DU SANG :

	3 octobre	6 octobre	8 octobre
Globules rouges.....	948.800	804.000	690.000
Hémoglobine.....	22 %	18 %	18 %
Globules blancs.....	3.900	2.400	3.000
Polynucléaires neutrophiles.	18 %	13 %	10 %
Grands mononucléaires.....	81	85	67
Lymphocytes.....	8		22
Eosinophiles.....	1	0	0

Jamais de myélocytes granuleux ni d'hématies nucléées.

Les hématies sont de taille normale. Ni poikilocytose, ni anisocytose, ni polychromatophilie.

Le 6 octobre, sur 85 mononucléaires, il y a 46 lymphocytes, 12 grands lymphocytes, 20 mononucléaires clairs, non granuleux, 7 mononucléaires basophiles.

Caillot peu rétractile ; point de congélation : 0,66. Le sérum contient 0,963 d'urée et 5,26 de chlorures p. 1000. Urines : pas d'albumine, 15-41 gr. d'urée par vingt-quatre heures ; urobiline.

AUTOPSIE. — *Hémorragies pulmonaires.* Myocarde pâle. Foie un peu gros (1.800 gr.). Reins pâles. Tube digestif normal. Rate, 141 gr., un peu pâle, mais normale. Ganglions normaux.

Moelle costale rouge, mais très peu abondante ; *les alvéoles osseuses sont presque vides.* Frottis : globules rouges assez nombreux, 45 % de leucocytes ; ils sont normaux. On rencontre de loin en loin de rares hématies nucléées qui sont surtout des normoblastes ; mégalo blastes, 10. % des hématies nucléées.

Presque pas d'éléments granuleux. Malgré la prolifération marquée des leucocytes, à peine trouve-t-on de loin en loin un myélocyte granuleux. Pas d'éosinophiles.

Coloration au bleu polychrome : trois sortes de leucocytes : 1° lymphocytes, 56 % ; 2° mononucléaires non granuleux, 32 % ; 3° des éléments plus volumineux qu'un myélocyte ordinaire, ovoïde, à protoplasme hyalin, abondant, coloré énergiquement par le bleu, et à noyau mal coloré. Rate : par frottis on y trouve surtout des lymphocytes et quelques mononucléaires ; ni éosinophiles, ni myélocytes, ni hématies granuleuses. Quelques rares macrophages ; des hématies normales assez abondantes. Pas de pigment ferrique, pas de trace d'hémolyse.

Chez ce malade, on peut fort bien soupçonner l'hérédosyphilis en raison de l'énorme mortalité qui a sévi sur ses collatéraux.

Ici, comme dans l'observation précédente, nous ne relevons pas d'hémorragies dans les antécédents ou le début de l'anémie. La formule sanguine se conforme à la règle habituelle des anémies aplastiques, en présentant une forte leucopénie avec disparition des éosinophiles, et diminution des polynucléaires; toutefois, un fait à noter, c'est la prédominance des grands mononucléaires sur les lymphocytes.

A l'autopsie, la moelle costale est peu abondante, mais rouge; elle présente une réaction normomégaloblastique faible, nette cependant; mais il y a une hyperplasie lymphoïde très accentuée. En somme, le processus lymphoïde, si la mort était survenue plus tardivement, se serait sans doute substitué entièrement au processus myéloïde.

OBSERVATION XVI

(BLUMER. — *John Hopkins Hospital Bulletin*, avril 1905, p. 127.)

Anémie pernicleuse aplastique avec hyperplasie lymphoïde de la moelle. (In thèse Aubertin.)

Homme de peine se plaignant de faiblesse croissante et dyspnée : le début de la maladie remonterait à près de deux ans et aurait été marqué par une *hémorragie d'origine hémorroïdaire* : depuis cette époque il a été en s'affaiblissant et a présenté d'autres *hémorragies rectales*, d'ailleurs très peu abondantes. Pas d'hématémèses.

Il est très anémique et assez peu amaigri ; en dehors des hémorroïdes externes et internes et d'une ulcération du rectum, on ne trouve aucune lésion organique. La rate n'est pas grosse : les ganglions sont à peine augmentés de volume.

Glôbules rouges.....	1.516.000
Hémoglobine.....	20 %
Globules blancs..... 4.600	{ Polynucléaires..... 10 % Grands mononucléaires. 4 Petits mononucléaires.. 89

Pos d'éosinophiles ni de mastzellen.

Les globules rouges sont à peine modifiés : il n'y a qu'un très petit nombre de macrocytes, dont la plupart sont atteints de polychromatophilie. Il y a peu de microcytes. La poikilocytose est à peine marquée. Un très petit nombre de globules rouges sont en dégénérescence granuleuse. Les leucocytes sont diminués de nombre, et représentés surtout par des petits lymphocytes ; le reste des mononucléaires est constitué par des lymphocytes à noyau un peu plus irrégulier et à protoplasma plus étendu. On ne trouve pour ainsi dire pas de plaquettes sanguines. Quant aux globules rouges nucléés, on en a trouvé à peu près un du type normoblastique, à chaque examen. Pas de mégalo blastes.

Le suc gastrique ne contient pas d'HCl libre ; les fèces ne renferment pas de parasite. Fièvre irrégulière. Le malade meurt de broncho-pneumonie, treize jours après son entrée à l'hôpital. La veille de la mort, l'état du sang s'était à peine modifié : les globules rouges étaient tombés à 1.204.000, les blancs à 4.200 ; le pourcentage leucocytaire, étudié à plusieurs reprises au cours de la maladie est toujours resté le même.

AUTOPSIE. — On ne trouve aucun néoplasme ; l'estomac et l'intestin sont atrophiés. Il existe des hémorroïdes dans toute la partie inférieure du rectum, dont la paroi est ulcérée. La rate n'est pas grosse, les ganglions sont légèrement augmentés de volume, ainsi que les glandes hémolymphatiques rétro-péritonéales. La moelle osseuse présente peu de modifications ; dans la partie supérieure du tibia, elle est jaune et grasseuse. Dans la partie supérieure de l'humérus et dans l'épiphyse inférieure du fémur elle est jaune avec des zones rougeâtres ; enfin, la moelle vertébrale ne montre aucune modification à l'œil nu.

Les frottis de moelle des os longs ne montrent que du sang ayant les mêmes caractères que le sang de la circulation périphérique. *Dans la moelle vertébrale on trouve une hyperplasie des éléments lymphoïdes et une absence presque complète de globules nucléés.*

La cellule qui prédomine est un mononucléaire ayant les mêmes caractères que le petit mononucléaire qui forme la majorité des leucocytes du sang circulant ; son noyau est grand, central, pâle et peu coloré par les réactifs : il est entouré d'un protoplasme peu étendu qui se colore d'une façon plus intense que le noyau et parfois s'en distingue difficilement. Les cellules granuleuses sont presque complètement absentes : ce sont surtout des petits mononucléaires à granulations basophiles. *Les globules nucléés sont très rares : on en a trouvé seulement 15 en comptant 3.200 cellules : tous étaient des normoblastes.* Le pourcentage des cellules médullaires donne :

Petits mononucléaires	98,52 %
Grands mononucléaires	0,28 %
Polynucléaires.	0,03 %
Polynucléaires éosinophiles	0,03 %
Myélocytes neutrophiles	0,18 %
Myélocytes basophiles	0,21 %
Formes atypiques	0,75 %

Les coupes des diverses régions de la moelle confirment ces résultats, celles du tibia est entièrement graisseuse ; celles de l'extrémité inférieure du fémur et du corps vertébral montrent un certain degré d'hyperplasie lymphoïde, avec absence de globules nucléés et de myélocytes.

La rate ne présente que quelques lésions artérielles et un léger degré de sclérose avec congestion passive. La pulpe contient une petite quantité de pigment. Rien dans les ganglions ni dans les glandes hémolympatiques.

Le foie est surchargé de pigment, l'estomac et l'intestin montrent des lésions interstitielles.

Voici, semble-t-il, à première vue, un beau cas d'anémie aplastique : début par des hémorragies multiples, forte hypoglobulie sans formes anormales, leucopénie avec mononucléose relative considérable, disparition des éosinophiles, des mastzellen, des hémato blasts, le tableau est complet, bien que les très rares normoblastes rencontrés puissent faire soupçonner une timide tentative de réaction médullaire.

Or, la moelle montre ici un type spécial : ou elle ne réagit pas et reste grasseuse, stérile, ou elle réagit suivant le type lymphoïde. Quant à la réaction myéloïde, elle est pratiquement nulle.

OBSERVATION XVII

(Observation inédite due à l'obligeance de M. le Docteur DEVIC.)

Femme de 48 ans, entrée à l'hôpital le 12 mai 1909, pour œdème des jambes et faiblesse des jambes.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES ET COLLATÉRAUX. — Père mort d'hémorragie à la suite d'une affection chronique de l'estomac. Mari mort d'hémorragie.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde. Affection actuelle : à la suite de privations, la maladie débute en août 1908, par de la faiblesse, de l'essoufflement et une diarrhée persistante, avec rémissions, puis de l'œdème des jambes est apparu : la malade, alors, a cessé son travail. Ménopause depuis huit ans ; jamais d'hémoptysies.

EXAMEN A L'ENTRÉE. — *Femme petite, d'aspect rachitique.* Peau décolorée, jaunâtre, présentant des lésions de grattage et des taches purpuriques, surtout sur les membres. Mains et membres inférieurs œdématiés.

Appareil respiratoire : emphysème généralisé.

Appareil circulatoire : cœur, rien d'anormal, sauf un pre-

mier bruit claquant et précédé d'un bruit présystolique. Pouls veineux jugulaire très net, souffle oculaire intense, battements épigastriques. Pouls radial petit, irrégulier à 100.

Appareil digestif : abdomen légèrement saillant, sans ascite, inappétence absolue, sans dégoût électif ; pas de vomissements ; par jour, trois à quatre selles jaunes, diarrhéiques, sans traces de sang. Foie un peu gros ; rate non perçue. Légère hypertrophie du corps thyroïde. Ni sucre ni albumine.

Réflexes normaux ; ouïe normale ; vue affaiblie depuis six mois.

18 mai. — La diarrhée persiste sans traces de sang (recherche par le procédé de Messer-Schmidt). Traitement arsenical et opothérapie médullaire.

6 juin. — Diarrhée très liquide, jaune, sans traces de sang ; urines normales. Etat général très affaibli, pâleur extrême, torpeur et indifférence marquées.

16 juin. — Depuis deux jours, sans cause appréciable, la malade présente, à la paupière supérieure gauche, un *hématome suppuré* qui s'ouvre spontanément ; il respecte le globe oculaire. Cette complication aggrave l'état général de la malade, qui meurt cachectique, avec de la fièvre apparue pendant les derniers jours.

La malade pesait 31 kilos à l'entrée, et 29 kil. 500 le 31 mai.

EXAMENS DU SANG. — Ils portent exclusivement sur les éléments figurés ; l'étude de la coagulabilité, de la résistance globulaire, de la toxicité, n'a pu être faite.

	14 mai	28 mai	4 juin
Globules rouges	930.000	780.000	990.000
Hémoglobine (Takjweit).....	30	30	30
Valeur globulaire.....	4,5	4,5	4,5
Globules blancs.....	4.500	5.600	5.600
Polynucléaires neutrophiles...	21,5	35	36
Polynucléaires éosinophiles...	4,5	0,4	2,2
Polynucléaires type mastzellen.	0	0	0
Lymphocytes vrais.....	65	55	52,3
Moyens mononucléaires .. .	11	8	8,4
	76	63	0,67

	14 mai	28 mai	4 juin
Grands mononucléaires... . }	0,5	0,6	0,9
Types de transition... . }			
Myelocytes neutrophiles... .	0,5	0,4	0,2
Grands lymphocytes vrais... .	0	0,6	0
Hématies nucléées (% leucocytes)			
Normoblastes... .	0,75	2	1
Mégaloblastes... .	0,25	3	2

La poikilocytose et l'anisocytose, très marquées au premier examen (14 mai), décroissent aux examens suivants. Au contraire, la réaction mégaloblastique, à peine esquissée au début, devient nette dans les examens suivants, surpassant toujours la réaction normoblastique ; même remarque pour la polychromatophilie qui, nettement, porte surtout sur les myélocytes.

L'hématéine-éosiné, et surtout la méthode de Romanowsky-Giemsa, montrent quelques rares noyaux libres et quelques débris nucléaires chromatiques dans des myélocytes. La méthode de Giemsa a permis d'établir une véritable filiation dans les mégaloblastes du cas présent : les uns, rares, contiennent un protoplasma bleu céleste, un peu inégal, nettement basophile ; d'autres, les plus nombreux, ont un protoplasma vert gris, terne, véritablement « polychromatique » ; d'autres, enfin, aussi rares que les premiers, ont un protoplasma rouge brique, comme les globules rouges normaux ; les formes à protoplasma verdâtre servent évidemment d'intermédiaires entre les formes basophiles et les hématies éosinophiles.

Quant au noyau, nettement radié dans les mégaloblastes basophiles ou polychromatiques, il était pycnotique et parfois même karyorrhctique dans les hématies éosinophiles. Les normoblastes, d'ailleurs rares, contiennent tous un protoplasma verdâtre, type intermédiaire, comme la plupart des mégaloblastes ; ils étaient seuls à contenir des granulations basophiles, en dehors de quelques hématies granuleuses.

Les hématoblastes étaient très diminuées.

AUTOPSIE : 14 juin 1909. — Légère réaction pleurale et péritonéale. Les muscles striés sont pâles, mais les viscères ne sont pas complètement exsangues. La graisse sous-cutanée et péritonéale a presque totalement disparu.

Appareil circulatoire : cœur petit (250 grammes), à paroi ventriculaire hypertrophiée ; myocarde mou, décoloré ; tacheté sous-endocardique très net. Aorte de calibre normal, très athéromateuse.

Appareil respiratoire : œdème pulmonaire et emphysème. Pas de tubercules, pas d'adhérences pleurales. Tube digestif normal, sans traces de néoplasme ; muqueuse uniformément pâle. Pas de parasites. Foie mou et gras, poids 1.320 grammes. Voies biliaires et vésicule normales. Pancréas normal. Rate un peu grosse et scléreuse ; poids 150 grammes.

Appareil génito-urinaire : reins d'aspect normal, à part une capsule épaissie et une vascularisation plus accentuée que normalement. Parenchyme dense et décoloré. Poids de chaque rein : 140 grammes. Capsules surrénales normales. Gros polype pédiculé intra-utérin ; annexes saines.

Ganglions mésentériques un peu hypertrophiés, mais d'aspect normal. Corps thyroïde volumineux (45 grammes). Kystes calcifiés du lobe gauche. La moelle osseuse de la diaphyse fémorale est nettement rouge, sans diffuence excessive.

Système nerveux central normal ; léger œdème pie-mérien.

EXAMENS HISTOLOGIQUES. — On examine la moelle osseuse fémorale (frottis et coupes), la rate, les ganglions mésentériques, le foie, l'intestin, les reins, l'aorte. Les pièces, fixées au Zeneker, sont colorées à l'hématéine-éosine, au Giemsa, au bleu de toluidine simple, au bleu de toluidine-picro-ponceau (Curtis), à la safranine-picro-bleu (Dubreuil).

1^o Moelle osseuse : les vésicules adipeuses ont complètement disparu, d'où l'aspect rouge et proliférant de la moelle ; *mais il y a forte diminution des cellules hémoglobinières nucléées et anucléées*. Les hématies ordinaires sont de toutes tailles, mais surtout normales : il n'en existe d'ailleurs que

quelques flocs disséminés parmi les autres formations cellulaires. *Les hématies à noyau sont plus rares encore* ; on trouve néanmoins quelques normoblastes et quelques mégaloblastes, pas d'éléments en karyokinèse. Enfin, il n'existe que de très rares amas de pigment ferrique intra ou extra-cellulaires. A l'inverse des cellules hémoglobinières, si rares, *la série blanche prolifère, et prédomine de façon évidente* ; ce sont des myélocytes et des polynucléaires, des « granulocytes », en un mot presque tous neutrophiles, les acidophiles étant rares, et les mastleucocytes absents. A côté des mononucléaires à noyau rond ou incurvé, à protoplasma abondant et granuleux, on trouve en plus grand nombre des cellules à protoplasma pauvre, basophile, que l'aspect du noyau, clair, ponctué de deux ou trois grains de chromatine reliés à la membrane nucléaire, permet de regarder comme de grands lymphocytes. Les lymphocytes vrais sont assez nombreux, moins cependant que les formes précédentes. Les mégacaryocytes sont en nombre normal, les plasmazellen assez rares.

2° Ganglions mésentériques : le tissu est distendu, relâché, éclairci ; les follicules sont moins distincts. L'ensemble évoque l'idée de pulpe splénique. Au fort grossissement, la zone lymphoïde contient presque exclusivement de petits lymphocytes, puis, de place en place des myélocytes, quelques polynucléaires et de très rares hématies nucléées. Dans la zone des sinus, les globules rouges normaux prédominent ; il y a, en outre, des lymphocytes, assez nombreux, des myélocytes parfois volumineux, des polynucléaires et enfin, très rarement, des globules rouges à noyau ; plus rares encore sont les plasmazellen et les macrophages renfermant des globules rouges. Il n'y a que quelques amas ferrugineux bordant les capillaires et dans les follicules.

Rate : normale, sauf une légère sclérose et un tissu lymphoïde diminué. Corpuscules de Malpighi : de petits lymphocytes et de rares polynucléaires. Pulpe : surtout des hématies normales ; quelques globules rouges à noyau, des lymphocytes, quelques polynucléaires et myélocytes, de rares plasmazellen. **Pas de macrophages ; pas de pigment.**

Foie : aspect de foie cardiaque avec dilatation capillaire. Fort grossissement, protoplasma trouble et vacuaire. Les capillaires contiennent d'assez nombreux éléments autres que les hématies normales : polynucléaires à noyau parfois altéré, myélocytes, hématies nucléées (mégalo blasts et surtout normoblastes), enfin, et surtout des lymphocytes. Par places, petits dépôts de pigment ferrique.

Intestin : muqueuse profondément altérée, très atrophiée. Les organes lymphoïdes ne contiennent que des lymphocytes.

Reins : légère sclérose artérielle et parenchymateuse.

Aorte : athéromateuse.

Cette observation permet de saisir, pour ainsi dire sur le fait, la substitution de la réaction lymphoïde à la réaction myéloïde. Voici une anémie qui débute comme une anémie de Biermer : diarrhée persistante, troubles digestifs, absence d'hémorragies, globules rouges déformés, polychromatophiles, anormaux, tout cela, dira-t-on, ne ressemble guère à une anémie aplastique; et cependant, au lieu de constater, comme le voudrait l'hypoglobulie, une forte réaction normomégalo blastique, nous ne trouvons que de rares normoblastes ou mégalo blasts; quant aux polynucléaires, ils diminuent de nombre, pour faire place aux mononucléaires.

Il y a là une anomalie dont l'autopsie va nous donner la clef : comme dans une anémie de Biermer, la moelle est en pleine réaction, mais, et c'est là le fait intéressant, elle ne se conforme pas au type classique : *il y a une forte diminution des cellules hémoglobini fères*. Bien plus, non seulement les hématies sans noyau sont peu nombreuses, mais les éléments nucléés sont plus rares encore : à peine trouve-t-on quelques normoblastes ou mégalo blasts. Il y a, en revanche, une prolifération intense de cellules de

la série blanche, et surtout du type lymphocytaire. En un mot, la moelle, au lieu de présenter une réaction normoblastique ou même normomégaloblastique, offre à la vue une prolifération lymphoïde des plus nettes, qui donne en somme une anémie aplastique : seule une mort rapide a empêché la maladie de réaliser plus complètement ce dernier type.

Toute différente est l'observation de P.-E. Weil et de Massary.

OBSERVATION XVIII

(De MASSARY et P. WEIL. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 3 juin 1908.)

Femme de 21 ans ; entre à l'hôpital le 7 septembre 1907, pour faiblesse et anémie. *Habituellement pâle et peu robuste*, elle est malade depuis trois ou quatre mois. *Des épistaxis quotidiennes* apparaissent d'abord, puis il y a deux mois, *des taches purpuriques* sur les membres inférieurs ; enfin, depuis quelques semaines, *les gencives sont sanguinolentes*. Pas d'autre hémorragie.

Des palpitations, de la dyspnée d'effort, des bourdonnements d'oreille, des éblouissements sont apparus progressivement. Pas de troubles digestifs.

Rien d'anormal dans les antécédents héréditaires ou collatéraux.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Fièvre typhoïde à l'âge de 7 ans. Depuis l'âge de 13 ans, règles très irrégulières, tous les quatre ou cinq mois ; dernières règles il y a environ cinq mois.

EXAMEN A L'ENTRÉE. — Facies cireux, exsangue ; conjonctives blanches, muqueuses décolorées. Léger œdème de la face et des malléoles. Intelligence paresseuse et somnolence accen-

tuée. *Les gencives saignent. Nombreuses ecchymoses et taches purpuriques abondantes* sur les membres et le tronc.

Appareil circulatoire : au cœur, souffle inorganique. Pouls vibrant, dichroïte à 112 ; bruit de diable aux jugulaires.

Appareils respiratoire et digestif normaux. Pas d'adénopathies, pas de splénomégalie. Urines : ni sucre ni albumine.

Réflexes rotuliens vibrants, sans clonus vrai.

Grossesse de quatre mois certaine. L'examen du sang dénote une anémie extrême.

Les jours suivants, des causes insignifiantes amènent des vertiges et des défaillances chez la malade alitée ; l'état général s'aggrave rapidement, malgré des injections de sérum bien absorbées d'ailleurs. On ne trouve pas d'œufs de parasites dans les selles. Le 17 et le 19 septembre, phénomènes passagers d'hémiparésie, tantôt à droite, tantôt à gauche.

Un nouvel examen du sang confirme le précédent.

Les jours suivants *le suintement sanguin au niveau des gencives devient continu*. La vue s'altère sous l'influence de nombreuses hémorragies chorio-rétiniennes couvrant le fond d'œil.

Le 18 septembre la malade devient très dyspnéique.

Le 22 septembre des contractions utérines apparaissent et la malade, de plus en plus dyspnéique, meurt au cours de l'avortement.

EXAMEN DU SANG. — A la piqûre du doigt, le sang, de teinte claire, coule abondamment. Par ponction de la veine céphalique on retire 20 cc. de sang qui en une dizaine de minutes donne un caillot irrtractile.

Examen des lames colorées : *absence totale de myélocytes, d'hématies nucléées* et de cellules de Türck. Pas de déformations globulaires. Pas de polychromatophilie ; les globules rouges, qui ont conservé intacte leur affinité tinctoriale acidophile se colorent bien, d'une teinte uniforme. La majorité des globules rouges est formée d'éléments un peu plus grands que normalement ; quelques globules de grande et de petite taille. La numération des globules blancs montre une absence de leucocytose, avec légère lymphocytose relative. Le nombre des hémato blasts est diminué.

Globules rouges	776.000
Globules blancs	5.900
Polynucléaires neutrophiles	57
Polynucléaires acidophiles	1
Mastzellen.	0
Lymphocytes et moyens mononucl.	35
Grands mononucléaires	7
Mononucléaires granuleux	0

La valeur globulaire a semblé sans cesse être inférieure à la normale.

AUTOPSIE. — Examen macroscopique. Poumons sains. Cœur mou, flasque, avec *large ecchymose sous-péricardique* s'enfonçant à un centimètre et demi dans le muscle.

Capsules surrénales et reins normaux.

Foie gras, exsangue, poids 1.420 grammes. Rate saine, poids 175 grammes. Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

La moelle osseuse fémorale, costale et humérale est jaune. Pas d'hémorragie interne.

Utérus gros, contenant un fœtus en présentation transversale.

Cerveau : deux foyers ecchymotiques à la surface externe de l'hémisphère gauche, près du bord supérieur ; ils siègent l'un dans la région occipitale, l'autre un peu en arrière de l'extrémité supérieure du sillon de Rolando. Hémisphère droit normal. Rien d'anormal à la coupe.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Foie, reins, surrénales normaux. Cœur : *hémorragie interstitielle ayant dissocié le myocarde*, dont les cellules sont séparées par le sang épanché.

Rate : hypertrophie du stroma conjonctif de la pulpe. Diminution du pigment ferrique. Structure normale, exclusivement lymphocytaire, sans réaction myéloïde ou lymphoïde. Fonctionnement normal, avec peut-être atténuation de la phagocytose.

Moelle costale (frottis) : *pauvre en éléments figurés*. On y trouve cependant des globules rouges nucléés, des myélocytes et quelques polynucléaires éosinophiles.

A la pauvreté relative de la moelle en éléments figurés, se joint un caractère fondamental, l'arrêt d'évolution des éléments myéloïdes. Cet arrêt d'évolution se caractérise de deux façons :

1° Par une prédominance des mégalo blastes sur les normo blastes ;

2° Par une proportion moindre des polynucléaires par rapport à la quantité des myélocytes.

Donc, il y a arrêt dans la multiplication et l'évolution des éléments dits myélogènes, polynucléaires et hématies surtout. Il ne semble pas y avoir là hémolyse et leucocytolyse incomplètement compensées par la moelle osseuse, mais plutôt arrêt de l'hématopoïèse, de cause inconnue.

Ici, les symptômes sont absolument ceux de l'anémie aplastique la plus authentique : hémorragies du début, ecchymoses, pétéchies, épanchements sanguins de tous côtés, hypoglobulie intense, absence de formes anormales, leucopénie avec lymphocytose relative, irrétractilité du caillot, tout concorde bien avec le diagnostic d'anémie aplastique.

Néanmoins, la moelle osseuse, pauvre il est vrai en éléments figurés, contient des globules rouges nucléés et des myélocytes, mais cet essai de réaction myéloïde semble avoir avorté et la moelle se borne presque exclusivement à produire des myélocytes.

Cet avortement de la réaction érythropoïétique avec prolifération des cellules de la série blanche rattache cette observation à l'anémie aplastique due à une réaction anormale de la moelle.

3^e GROUPE. — Observations d'anémie aplastique vraie.

Les observations de ce groupe se divisent en deux catégories bien distinctes : dans la première, ce qui domine la scène, c'est l'état hémorragipare, soit qu'on puisse retrouver dans les antécédents une tendance marquée aux hémorragies, soit que le début de l'affection ait été accompagné, parfois même annoncé, par des hémorragies et des ecchymoses multiples. Tels sont les cas d'Ehrlich, de Muir, de Dalton, de Pasteur, d'Hirschfeld, de Zeri, d'Evans et Halton, de Blumenthal et de W.-J. Stone.

Dans l'autre catégorie, au contraire, nous rangeons des observations, peu nombreuses à la vérité, où non seulement on ne retrouve pas dans les antécédents ou le début de l'affection, un processus hémorragique, même léger, mais où il est même difficile, sinon impossible de préciser une étiologie nette.

A. — Anémie aplastique avec état hémorragipare.

En raison de la similitude parfaite entre ces différents cas, qui semblent calqués les uns sur les autres, nous ne les analyserons pas individuellement, nous contentant d'en faire l'étude d'ensemble.

OBSERVATION XIX

(EHRlich. — *Charité Annalen*, 1888, Bd XIII. Anémie grave sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.)

Femme de 21 ans, entrée à l'hôpital le 23 juin 1887.

Rien d'anormal dans ses antécédents héréditaires ou colla-

téraux. Rien dans les antécédents personnels, sauf une pneumonie et une dysenterie l'an dernier. Mais la malade a toujours eu *de violentes hémorragies à la moindre blessure et ses règles, non douloureuses, ont toujours été très abondantes* depuis l'âge de 20 ans, date de leur apparition.

Le 5 juin 1887, la malade entre à la clinique gynécologique pour *une métrorragie*. On trouve alors l'abdomen déprimé, indolore, non résistant, et l'utérus anormalement mou. L'orifice externe du col utérin laisse pénétrer un doigt, qui trouve le canal cervical obstrué par un caillot ; le curetage ramène un débris de membrane.

La malade, profondément anémiée, est évacuée sur le service de médecine ; elle accuse de la céphalée, de la lassitude et des éblouissements, probablement dus à son état anémique.

ÉTAT ACTUEL. — *La malade, petite, a un squelette grêle, des muscles peu développés, un embonpoint normal. Le visage est d'une pâleur de cire, les muqueuses, à peine teintées de rose. Le nez est livide, les yeux cernés, la conjonctivite bleuâtre ; le degré d'anémie est énorme. Les deux pupilles, modérément dilatées réagissent bien à la lumière.*

EXAMEN OPHTALMOSCOPIQUE. — Œil gauche : *nombreuses hémorragies rétiniennes*, rayonnant autour de la papille, dont le bord n'est pas net ; le nerf optique est légèrement saillant. Les vaisseaux sont flous.

Œil droit : les altérations sont encore plus marquées qu'à l'œil gauche ; le contour de la papille est complètement effacé ; *nombre énorme d'hémorragies.*

Les dents sont en bon état, les gencives, *hémorragiques* au niveau de l'incisive latérale, sont ramollies et nécrosées sur la lige médiane. La langue, non saburrale, est très pâle, ainsi que le pharynx.

Rien d'anormal aux poumons, sauf quelques râles secs, isolés, aux bases.

Appareil circulatoire : la pointe du cœur est dans le 5^e espace, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire ; matité car-

diacque un peu élargie. Aux quatre orifices on entend un souffle systolique ; le 2^e bruit est affaibli.

Le poulx est petit, mou et dichrote ; au cou, battements artériels et poulx jugulaire.

L'abdomen est mou, peu sensible à la pression, sans œdème ; la matité hépatique est légèrement élargie, ainsi que la matité splénique. Pas d'adénopathies.

Urines, 800 cc. Densité, 1.011.

La malade est prise de syncopes dès qu'elle s'assied ; sa température, le soir, est de 38°.

Comme le faisait prévoir le tableau clinique, l'évolution fut rapide : bientôt survint une violente exacerbation des phénomènes d'anémie avec délire, dyspnée intense, et la malade mourut le 5 juillet.

L'autopsie confirma les symptômes relevés pendant la vie. Tout d'abord ce sont des signes d'anémie grave ; surtout de la dégénérescence graisseuse du cœur, et de *nombreuses suffusions sanguines sur le péricarde et sur la rétine*.

Organes génitaux : l'utérus est petit et le col normal ; la cavité utérine, privée de sa muqueuse, contient un caillot.

L'ordre de succession des accidents montre qu'il ne s'agit pas là d'une « anémie pernicieuse progressive », mais d'une anémie secondaire, post-hémorragique.

EXAMEN DU SANG. — Comme il fallait s'y attendre, le sang était d'une teinte étonnamment claire, et sa valeur colorante extrêmement affaiblie. Le nombre des globules était très réduit, puisqu'on n'en comptait que 213.360 par millimètre cube. Mais, dans l'ensemble, leur valeur globulaire était satisfaisante.

Les globules étaient de diamètres variables, mais avec prédominance des petits éléments ; pas de déformations globulaires.

Les schistocytes étaient très peu nombreux.

On rencontre, en grand nombre, les formes de dégénérescence des hématies, caractérisées par un appauvrissement progressif en hémoglobine, remplacée par une substance co-

lorable par les couleurs d'aniline, le bleu de méthylène, par exemple. *Malgré des examens nombreux et minutieux, il a été impossible de trouver une seule hématie nucléée.* Quant aux leucocytes, l'examen du sang frais montrait déjà que, loin d'être plus nombreux, ils étaient, au contraire, moins abondants que normalement. Comme presque toujours dans les anémies, ces préparations étaient régulières, très clairsemées et la numération n'offrait pas la moindre difficulté : elle nous donna une proportion de 1 leucocyte p. 1000 globules, soit une proportion qui se rapproche de celle du sang normal ; mais le nombre des hématies étant très réduit, le chiffre absolu des leucocytes, évalué par millimètre cube, était lui-même diminué dans une même proportion.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes.	80 %
Polynucléaires neutrophiles	14 %
Grands mononucléaires.	3 %
Formes de passage	3 %

En somme, *forte leucopénie* avec proportion de lymphocytes trois fois plus grande que normalement. Donc le groupe rate, moelle osseuse, qui s'oppose à l'appareil lymphatique, fonctionnait mal. Ce qui confirmait ce diagnostic et permettait de préciser l'organe malade, c'était tout d'abord l'absence d'éosinophiles, qui, à l'état normal, proviennent exclusivement de la moelle osseuse. Ici, malgré l'examen sévère de nombreuses préparations, il fut impossible d'en trouver un seul. Or, ces éléments font toujours partie du sang normal, au nombre de 2 à 4 %, parfois même de 10 %. Donc, un seul organe, la moelle, était lésé : l'absence absolue d'éosinophiles le certifiait, ainsi que l'absence d'hématies nucléées, rencontrées dans toutes les anémies pernicieuses, et indices d'une active régénération globulaire.

Ces deux faits firent porter le diagnostic d'anémie pernicieuse sans régénération, avec fonctionnement defectueux de la moelle.

L'AUTOPSIE montra une moelle jaune soufre dans l'extrémité inférieure du fémur, jaune rosé dans l'extrémité supérieure.

A part la dégénérescence graisseuse du cœur et les hémorragies péricardiques, il n'y avait pas d'autres lésions notables.

OBSERVATION XX

Anémie pernicieuse, sans réaction myéloïde. — Moelle jaune. — *Muir British Medical Journal*, 29 septembre 1900.) — (Repr. in thèse Aubertin, Paris 1904-1905, p. 220.)

Enfant de 14 ans, malade depuis un mois environ ; il entre à l'hôpital pour *épistaxis*, *hémoptysies*, *hématémèses* et *purpura*. Anémie extrême. Muqueuses exsangues ; *hémorragies cutanées et épistaxis violentes*. Mort après un mois d'hôpital. Le nombre des globules rouges était de 800.000 à l'entrée et de 640.000 quelques jours avant la mort. Hémoglobine, 12 %. Leucocytes, 7.000 au début.

Les globules rouges montrent très peu de modifications, à part une légère variation de diamètre et une légère poïkilocytose ; il n'y a pas de mégaloctes. *On ne peut trouver aucun globule nucléé. Grande diminution des polynucléaires (25 %).* Lymphocytes, 70 % ; le reste est constitué par des mononucléaires hyalins. On n'a pu trouver d'éosinophiles : *les plaquettes sont en nombre négligeable.*

AUTOPSIE. — *Sujet plutôt chétif*, mal développé pour son âge. *Pétéchies* sur le cerveau, le cœur, les muqueuses gastrique et intestinale. Le foie brun jaunâtre, contient une grande quantité de pigment dans la moitié externe des lobules ; la région centro-lobulaire est atteinte de dégénérescence graisseuse. Reins pâles et jaunâtres ; dégénérescence graisseuse et infiltration pigmentaire des tubes contournés. *Dégénérescence graisseuse du myocarde et des petits vaisseaux de tous les viscères.*

Organes hématopoiétiques : la moelle fémorale est entièrement composée de graisse blanchâtre avec léger piqueté hé-

morragique, mais on ne trouve pas de « moelle rouge ». *La moelle costale est de même entièrement grasseuse*. Le tissu médullaire est d'ailleurs moins abondant que normalement, car l'os est augmenté d'épaisseur, et très dur, nettement pathologique. La plupart des frottis de moelle ne donnent rien, étant entièrement composés de graisse ; dans quelques lames on trouve avec difficulté quelques cellules. Après une très longue recherche on trouve seulement un ou deux globules nucléés. De même, les mononucléaires neutrophiles sont très rares et très petits. Pas d'éosinophiles. Quelques cellules amorphes détruites. Pas de pigment. Les coupes de moelle fémorale sont difficiles à faire, car le tissu est entièrement grasseux et se dissocie. Dans les coupes de côte (après décalcification, on voit que la moelle ressemble à du tissu adipeux avec, çà et là, quelques rares petits amas de cellules autour des capillaires.

La rate est légèrement augmentée de volume et ne présente aucune lésion macroscopique ; ne présente pas les réactions du pigment ferrique. Histologiquement, on y trouve un certain nombre de globules nucléés. Rien d'anormal dans les ganglions.

OBSERVATION XXI

(DALTON. — *Transactions of the Clinical Society of London*, février 1904, p. 101-109.)

Femme de 17 ans, admise le 19 décembre 1903, au King's Collège Hospital, dans un état trop grave pour être interrogée longuement : elle dit cependant avoir vécu dans une grande misère. Pâle et faible depuis longtemps, elle est réglée normalement, mais avec *tendance aux ménorragies*.

Il y a trois semaines, à la suite d'une *violente hémorragie buccale*, son état devient grave ; la semaine dernière, à la suite d'*otorrhagies*, la malade devient sourde ; elle a aussi une *hématémèse*.

ETAT ACTUEL. — Pas d'amaigrissement marqué. La peau,

jaune citron, est couverte de *pétéchies* ; les muqueuses sont décolorées, et les lèvres présentent des *hémorragies sous-muqueuses*.

A la mâchoire supérieure droite, au-dessus d'une molaire, existe un gros abcès gingival, fistulisé, d'où suinte, en grande quantité, un pus grumeleux et infect ; l'haleine a une odeur gangréneuse. Tous les organes sont normaux : la rate et les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Souffles anémiques. Urine pâle avec une trace d'albumine.

EXAMEN DU SANG. — Le sang pâle, très fluide, se coagule mal.

Globules rouges	816.000
Hémoglobine.	17 %
Valeur globulaire	1
Leucocytes.	3.500
Polynucléaires.	13 %
Lymphocytes.	80

Pas de globules rouges nucléés ou déformés. Quelques globules de grande ou de petite taille (ces derniers surchargés de pigment). La température oscille entre 37,5 et 39,5, les *hémorragies continuent*, en particulier par l'utérus, les vomissements apparaissent, le chiffre des globules rouges tombe à 480.000 (avec 6.800 globules blancs) et la malade meurt cinq jours après son entrée à l'hôpital. La maladie avait duré en tout un mois.

AUTOPSIE. — Graisse assez abondante, muscles normaux, sans dégénérescence graisseuse ou hyaline.

Péricardite avec *hémorragies péricardiques étendues* ; *pétéchies* sous-endocardiques. Cœur petit avec dégénérescence graisseuse. Appareils respiratoire, digestif, urinaire, normaux, à part de nombreuses *hémorragies sous-muqueuses* et *sous-séreuses*, abondantes surtout au niveau de la vessie et de l'estomac. Le cerveau, à part des *hémorragies sous-archnoïdiennes*, est normal. Utérus normal : ovaires légèrement kystiques. Le foie est normal, sans fer libre. La rate petite est normale.

Moelle osseuse vertébrale pâle et peu abondante. Par frottis on y trouve les cellules habituelles avec *diminution du nombre des hématies nucléées, et augmentation des leucocytes.*

En coupe, on trouve les mêmes cellules, mais peu nombreuses. La graisse est plus abondante que normalement. Le réticulum, au lieu d'être bourré de cellules blanches, est nu, comme nettoyé au pinceau ou par lavage. Moelle des os longs graisseuse. L'incision de l'abcès gingival montre une nécrose étendue, avec pus chargé de lymphocytes.

OBSERVATION XXII

(PASTEUR. — *Transactions of the Clinical Society of London*, 1903-1904, XXXVII, p. 35-41.)

Homme de 24 ans, admis à l'hôpital le 24 juin 1903. Rien dans ses antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels. Ni alcoolisme, ni saturnisme, ni syphilis, mais le malade a toujours été un peu pâle, quoique très vigoureux. Il y a trois semaines, de vives douleurs au creux épigastrique, de la faiblesse et de la dyspnée d'efforts l'obligèrent à quitter son travail. Depuis ce moment, il présente *un suintement sanguin des gencives*, sans autres phénomènes hémorragiques. Ni céphalées, ni nausées ; selles normales.

ÉTAT À L'ENTRÉE. — Bon état général ; signes de profonde anémie. Les téguments sont terreux et jaunâtres, avec *quelques pétéchie*s dans la région sous-claviculaire ; les muqueuses sont d'une pâleur intense. *Les gencives saignent légèrement.* Poumons normaux. Cœur normal à part un peu d'élargissement de sa matité. Pouls, 108, mou et irrégulier. Tube digestif normal ; le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. L'abdomen ne présente rien d'anormal ; pas de ganglions. Urine pâle, acide ; densité, 1.020 ; ni sucre ni albumine. En raison d'une baisse progressive de la vue, on fait un examen ophtalmoscopique qui montre dans les deux yeux une *vaste hémorragie rétinienne et de nombreuses petites hémorragies.*

MARCHE DE L'AFFECTION. — Le malade ne souffrait pas, mais le moindre mouvement provoquait un essoufflement marqué; ses derniers jours furent marqués par de la somnolence et un léger délire nocturne. Malgré des vomissements qui souvent se produisaient deux fois par jour, le malade se nourrissait assez bien au début. Le fonctionnement du tube digestif fut toujours bon, sans aucune trace de sang dans les selles. Malgré l'emploi d'astringents variés, l'hémorragie gingivale ne s'interrompit que le sixième jour pour reparaitre pendant la dernière semaine de la maladie. La température oscilla entre 36,8 et 37,8. Pouls irrégulier variant de 92 à 120 pulsations.

Urines : quantité supérieure à la normale (de 2.100 à 3.240 par vingt-quatre heures). Elles sont pâles, un peu ambrées, sans sucre ni albumine ou albumose, avec un chiffre de chlorures atteignant seulement 2 à 4 grammes par vingt-quatre heures.

EXAMEN DU SANG :

	26 juin	9 juillet	13 juillet
Globules rouges.....	1.550.000	1.040.000	1.090.000
Globules blancs.....	5.400	3.900	2.600
Hémoglobine.....	25 %	20 %	20 %
Valeur globulaire....	0,8	presque normale	0,9
Lymphocytes.....	»	60 %	74 %
Mononucléaires hyalins et formes de transition...	»	24	16
Polynucléaires.....		16	20

Pas de globules rouges nucléés ou déformés. Ni myélocytes, ni éosinophiles, ni mastzellen.

Mort le 23 juillet ; durée totale de la maladie, sept semaines.

Le traitement arsenical, assez mal toléré, ne sembla pas agir.

AUTOPSIE. — Sujet vigoureux, bien musclé, non amaigri. *Piqueté hémorragique sur le cerveau, le cervelet, et un peu sur la moelle ; méninges normales.*

Œdème pulmonaire avec quelques *hémorragies interstitielles*. Appareil circulatoire : un peu de liquide dans le péricarde. Cœur dilaté, avec pétéchies sur la face antérieure du ventricule droit. Sur les faces antérieure et postérieure du ventricule gauche, on trouve de *larges hémorragies* qui s'enfoncent dans le muscle cardiaque à une profondeur de 4 millimètres ; myocarde ferme, sans dégénérescence graisseuse appréciable.

Péritoine et tube digestif normaux, à part une augmentation des follicules clos et des ganglions mésentériques. Le foie brun, contenant du pigment ferrique, au centre des lobules, pèse 1.620 grammes. La rate, du poids de 105 grammes, contient un peu de fer. Le pancréas présente des *points hémorragiques*. Les testicules, siège d'une vieille inflammation interstitielle, contiennent des dépôts de pigment ferrique, traces d'*hémorragies antérieures*.

Moelle osseuse. *Le nombre des globules rouges nucléés est très diminué*, beaucoup plus faible que normalement. La plupart des cellules sont des myélocytes à fines granulations, et, çà et là, quelques myélocytes à grosses granulations.

À l'analyse chimique, on trouva dans le foie quatre fois plus de fer qu'à l'état normal ; la quantité de fer contenue dans la rate et les reins était le double de la normale.

OBSERVATION XXIII

(HIRSCHFELD. — *Verein für innere Medizin Berlin*, 21 mars 1904, in *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1904, p. 650.)

Femme de 28 ans, examinée à l'hôpital par Hirschfeld, voit apparaître, au moment d'un accouchement, mais sans rapports étiologiques entre ces deux faits, une anémie pernicieuse progressive qui aboutit à la mort en neuf mois. La malade ne passe à l'hôpital que les douze derniers jours de sa maladie.

SYMPTÔMES CLINIQUES absolument semblables à ceux de l'anémie pernicieuse, doublés de ceux d'une *diathèse hémor-*

ragique grave. Teinte très pâle, jaunâtre, nombreuses *pétéchies* sur la peau, *hémorragies rétinienes*, *hémorragies gingivales*. La *menstruation*, survenue à ce moment, est *anormalement violente*. L'orifice interne du col utérin admettant un doigt, on pensa à la possibilité d'un avortement, supposition non confirmée plus tard.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	1.200.000
Globules blancs	3.600
Petits lymphocytes	72 %

Pas d'éosinophiles.

Les globules rouges ne montrent pas les modifications caractéristiques de l'anémie pernicieuse : non seulement il n'y a pas les modifications accentuées de forme et de dimensions qui sont la règle dans l'anémie pernicieuse, mais *il fut impossible*, pendant ces douze jours, *de trouver un seul globule rouge nucléé* dans aucune préparation.

AUTOPSIE: — Pâleur anormale des organes, nombreuses taches purpuriques, principalement sur les séreuses, dégénérescence graisseuse du cœur. *Le fémur ne contient absolument que de la moelle jaune*, dans sa diaphyse et même dans son épiphyse. Les seuls points rouges, trouvés dans la moelle, furent, à un examen ultérieur, reconnus pour de petites hémorragies. Moelle costale : examinée à fond par Hirschfeld. Au lieu de pouvoir, comme dans la côte saine, exprimer facilement la moelle comme une bouillie rouge, on n'arrive ici qu'à faire sourdre, à grand peine, quelques gouttes d'un liquide trouble, rouge pâle : on y trouve de petits lymphocytes, une absence complète de cellules granuleuses ; *parmi les quelques globules rouges aperçus, on ne trouve que très rarement des globules nucléés, et ceux-ci sont exclusivement des normoblastes.*

OBSERVATION XXIV

ZERI. — Sull' anemia aplastica. *Policlinico* XII, H. 7.)

Premier cas

Homme de 46 ans, portefaix, sans antécédents héréditaires notables ; ni syphilitique, ni alcoolique. A l'âge de 18 ans, il fut atteint de malaria. Dans son enfance, puis à l'âge adulte, il présenta des *épistaxis*, puis des *hémorroïdes*, avec *hémorragies* qui entraînèrent une anémie intense et progressive. Huit mois après le début des accidents anémiques, cet homme mourait.

EXAMEN DU SANG. — Diminution notable du nombre des globules et de l'hémoglobine, avec augmentation de la valeur globulaire. Légères déformations globulaires et faibles inégalités de diamètres. Diminution des globules blancs avec augmentation relative des petits lymphocytes, dont le nombre n'est pas proportionnel à celui des polynucléaires. *Absence constante des éosinophiles et des globules rouges nucléés.*

AUTOPSIE. — Anémie grave généralisée, avec dégénérescence graisseuse du myocarde et hypoplasie de l'aorte. Hémorragies rétiniennees péri-papillaires. La moelle jaune des os longs n'est pas transformée en moelle rouge. Moelle costale : beaucoup de lymphocytes ; quelques érythroblastes, quelques granulocytes.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges.....	1.423.000	—	441.000
Globules blancs.....	2.700	—	4.000
Hémoglobine.....	38	—	18 %

Peu de déformations globulaires, *absence complète de globules rouges nucléés.*

Globules blancs : Polynucléaires.....	57	—	42 %
Lymphocytes	33	—	43
Moyens mononucléaires...	5	—	41
Grands.....	5		

Dans le fémur, la moelle osseuse est jaune, chargée de graisse ; dans les côtes, la moelle est aplastique avec légère poussée lymphocytaire.

Deuxième cas

Femme de 57 ans. Le premier symptôme de la maladie fut constitué par des *hémorragies sous-cutanées*. La maladie dura six mois et se termina par la mort.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	1.300.000
Globules blancs	3 580
Hémoglobine.	20 %
Valeur globulaire	0,76

Les globules blancs sont surtout des lymphocytes. On trouve deux normoblastes ; pas de macroblastas, ni de microcytes ; pas de déformations globulaires. *La moelle des os longs, des vertèbres et des côtes est entièrement jaune.*

Pendant la maladie, les symptômes dominants furent des *épistaxis prolongées et de nombreuses pétéchiës*.

OBSERVATION XXV

(EVANS et HALTON. — *Journal of the American Med. Assoc.*, 15 avril 1905.) — (résumé in thèse Aubertin p. 227.)

Anémie pernicieuse sans réaction myeloïde. — Moelle jaune.

Homme de 36 ans, sans antécédents notables, malade depuis deux mois : il fait remonter sa maladie à *une abondante épistaxis*, qu'il eut à cette époque.

Pâleur extrême sans amaigrissement. Muqueuses décolorées. Souffle systolique à l'artère pulmonaire, souffle jugulaire. Léger œdème malléolaire. Foie et rate normaux. Pas de parasites ni d'œufs dans les fèces.

Globules rouges	1.150.000
Hémoglobine.	30 %
Globules nucléés	0

Polychromatophilie.	0
Pas de poikilocytose marquée.	
Globules blancs	7.200
Polynucléaires.	6 %
Petits lymphocytes	91 %
Grands lymphocytes	2
Eosinophiles.	1

Diagnostic : anémie pernicieuse.

Traitement : fer ,arsenic, chlorure de calcium et adrénaline contre les hémorragies.

La malade s'affaiblit rapidement et présente *des épistaxis abondantes*; fièvre assez élevée, syncopes, *pétéchies*. Dix jours après l'entrée :

Globules rouges	770.000
Hémoglobine.	10 %
Leucocytes.	2.300
Polynucléaires.	6 %
Petits lymphocytes	90
Grands lymphocytes	4
Eosinophiles.	0
Quelques poikilocytes.	

Pas de globules rouges nucléés. Ultérieurement on a repris toutes les lames et on a pu cependant trouver deux mégalo-blastes en comptant 1.400 leucocytes, ce qui ferait *deux globules nucléés* pour un peu plus d'un demi-millimètre cube de sang. Mort deux jours après.

AUTOPSIE. — Pas de cancer. *La moelle de la boîte crânienne est grasseuse*. La rate pèse 108 grammes ; sa consistance est augmentée et la capsule est un peu épaissie. Ganglions normaux. Foie gros et pâle ; reins de poids normal ; myocarde pâle. Rien de notable dans les autres organes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Moelle osseuse : très peu de cellules ; *aucune hyperplasie lymphoïde ou fœtale*.

Rate : figures de macrophagie dans la pulpe.

Rien de particulier dans les ganglions. Figures de macrophagie dans les glandes hémolymphatiques prévertébrales.

Le foie présente de la stéatose et de l'infiltration de pigment ferrique. Rien de particulier dans les autres organes.

OBSERVATION XXVI

(R. BLUMENTHAL. — *Deutsches Archiv für klinische Med.*, 1907, XC, 1-2.)

De l'anémie aplastique.

Femme de 42 ans, mariée, ne présentant rien d'anormal dans ses antécédents héréditaires et collatéraux.

Bien portante étant enfant, elle fut, plus tard, *chlorotique*. Ses règles, toujours très abondantes et accompagnées de fortes hémorragies, devinrent irrégulières dans les derniers temps. C'est pour cela qu'elle entra dans la clinique gynécologique, où on pratiqua des cautérisations intra-utérines.

MALADIE ACTUELLE. — Il y a quatre semaines (début d'octobre), la malade fut prise, sans causes apparentes, de violents maux de tête, de bourdonnements d'oreille avec nausées, et de dyspnée. Ses jambes étaient enflées le soir, puis se couvrirent de *taches purpuriques*. En outre, dit-elle, elle a beaucoup pâli ; pas d'amaigrissement marqué. La vue est normale, mais l'ouïe baisse beaucoup.

ETAT ACTUEL : 2 novembre 1906. — Malade de taille moyenne, modérément musclée, non amaigrie. Le moindre effort provoque une dyspnée intense sans cornage. Sur la peau de la poitrine et des bras *piqueté hémorragique intense*, surtout au niveau de la base droite du thorax ; ce piqueté se retrouve sur les faces postérieure et antérieure des cuisses, légèrement œdématisées. Sur le dos, quelques rares pétéchies. Pas d'adénopathies ; légères varices. Température, 37,9. Poumons normaux. Au cœur, souffle systolique ; rien d'autre à noter. Pouls, 100.

Teinte hémorragique de la gencive au niveau d'une molaire. Pas d'autres signes de stomatite ou d'hémorragies. Foie et rate non augmentés de volume.

Urine normale. Système nerveux normal ; hémorragies rétinienne des deux côtés.

EXAMEN DU SANG. — Le sang est très fluide, riche en sérum, et se coagule mal.

Hémoglobine..... 25 % (Méthode de Sahli et Gowers).

Globules rouges..... 740.000

— blancs..... 3.600

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles. 32 % dont 9 % de formes de passage

— cosmophiles. 0

Mastzellen..... 0

Petits lymphocytes..... 20

Grands — ... 44 dont 5 % de cellules de Rieder.

Myélocytes basophiles..... 4

Pas d'hématies nucléées ou basophiles ; pas de polychromasie. Déformations globulaires prononcées.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE. — L'état s'aggrave de jour en jour. Pendant les huit premiers jours, *métrorragies persistantes, puis apparurent des épistaxis*, qui, de plus en plus fréquentes, finirent par s'interrompre à peine. La vue se troubla et il survint de *larges hémorragies dans le fond d'œil*. Le 14 novembre, *hémorragie spontanée de la conjonctive droite*.

EXAMEN DU SANG le 18 novembre :

Hémoglobine. 20 %

Hématies. 890.000

Globules blancs..... 3.400

Sang aqueux ; coagulation très diminuée ; dans le sang frais les globules rouges présentent des irrégularités de forme et de dimensions très marquées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..... 19 %

Polynucléaires éosinophiles..... 5

Mastzellen. 0

Petits lymphocytes..... 48

Grands lymphocytes..... 22

Myélocytes basophiles..... 6

Pas de globules rouges nucléés, pas de polychromatophilie.

Le traitement arsénical et deux transfusions sanguines intra-veineuses restent sans effet, et la mort survient le 20 novembre.

AUTOPSIE : le 21 novembre. — Peau extrêmement pâle, avec de petites ecchymoses sous-cutanées sur la région inférieure de l'abdomen, et sur la partie supérieure des cuisses. A la face interne de la dure-mère, des deux côtés de la faux du cerveau, il y a des *dépôts hémorragiques friables* ; les *méninges de la base sont également infiltrées de sang*. La substance cérébrale est très pâle, sans gros foyers hémorragiques. Mais on trouve un *piqueté hémorragique* récent, intense dans les hémisphères cérébraux, léger dans le cervelet.

OEdème de la glotte, avec ecchymoses. OEdème pulmonaire ; broncho-pneumonie lobulaire du poumon droit.

Le péricarde contient 100 cc. de *sérosité hémorragique* et fibrineuse ; il présente de *très nombreuses ecchymoses*, surtout sur le ventricule gauche. Dégénérescence graisseuse du myocarde. Muqueuses stomacale et intestinale pâles. Foie normal : vésicule biliaire dilatée, avec calculs.

Surrénales normales ; reins normaux, à part quelques cicatrices superficielles.

Sur l'aorte abdominale de nombreux ganglions augmentés de volume, avec hémorragies ; ganglions mésentériques normaux. Utérus très pâle, doublé de volume, mais ne présentant pas d'autre anomalie qu'un fibrome de 10 centimètres ; dégénérescence kystique des deux ovaires avec atrophie.

Tous les organes hématopoiétiques furent examinés en détail au point de vue macroscopique et microscopique. Moelle osseuse, sternum : *la moelle, au lieu de présenter sa couleur rouge normale, est très pâle*. Fémur droit : la moelle, tantôt gélatineuse, tantôt graisseuse, est très pâle, à peine un peu rosée à l'extrémité inférieure de la diaphyse.

Examen par frottis : nombreuses cellules adipeuses, globules rouges, lymphocytes de différentes tailles, quelques

myélocytes à fines granulations basophiles métachromatiques.

Coupes : *la moelle, très pauvre en cellules sanguines, ne contient ni érythroblastes, ni mégakloblastes ; pas d'éosinophiles ni de polynucléaires d'aucun type.* De toutes les cellules caractéristiques de la moelle, on ne trouve donc que les myélocytes à fines granulations métachromatiques, et encore en très petit nombre. D'après l'auteur, ce sont les formes primitives des leucocytes granuleux, d'où proviendront les différents myélocytes, soit par transformation des granulations (neutrophiles), soit par production de granulations nouvelles (éosinophiles, mastzellen) et enfin les différents polynucléaires.

Rate : frottis : globules rouges, lymphocytes rares, polynucléaires neutrophiles. Rien d'anormal à la coupe.

Ganglions : lymphocytes de toutes sortes, à petit ou à gros noyau, à protoplasma faiblement ou fortement basophile ; globules rouges assez nombreux. Coupe : hypertrophie du tissu fibreux.

Foie : dégénérescence graisseuse partielle ; lobulation plus visible que normalement.

Pas de pigment ferrique ni dans le foie, ni dans la rate.

A l'inverse de tous ces organes, le corps thyroïde montre une grande activité : ses cellules, pour la plupart, sont hautes, cylindriques, contenant un grand nombre de granulations sécrétées. Le tube glandulaire se ramifie abondamment.

L'auteur a recherché des cas analogues dans les observations de la clinique, et en a trouvé un semblable : c'est celui d'un typographe de 31 ans, mort à la suite d'une *dialhèse hémorragique*, et dont le sang ne contenait ni érythroblastes, ni leucocytose. A l'autopsie, on trouva, comme ici, de nombreuses ecchymoses sur les différents organes. La moelle osseuse, malheureusement, ne fut pas examinée à fond.

OBSERVATION XXVII

(W.-J. STONES. — *Ohio State Medical Journal*, novembre 1907.)

Homme de 57 ans, présentant les signes classiques de l'anémie pernicieuse avec dyspnée et épistaxis.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges 1.175.000

Valeur globulaire (abaissée)

Globules blancs 3.100

Mononucléose nette. Ni mégalo blastes, ni myélocytes.

Les normoblastes sont extrêmement rares. Pas de déformations globulaires, pas de dimensions anormales. En vingt-cinq jours, malgré un traitement par le fer et l'arsenic, le chiffre globulaire tombe de 1.175.000 à 362.000.

16 mai	17	20	21	24	25 mai
880.000	824.000	438.000	403.000	366.000	362.000

La valeur globulaire augmente pendant les derniers jours. La durée totale de la maladie a été d'un mois et vingt-cinq jours.

AUTOPSIE. — Pas de cancer. Dégénérescence graisseuse du cœur. Tube digestif normal ; foie atteint de dégénérescence centro-lobulaire avec surcharge pigmentaire périphérique ; rate petite, scléreuse, chargée de pigment ferrique. Organes hémolympatiques hyperplasiés.

Reins : néphrite aiguë parenchymateuse avec lésions purement épithéliales récentes.

Moelle osseuse du tibia et des côtes : *graisseuse, sans hématies nucléées* et contenant peu de lymphocytes.

Nous retiendrons de ces observations : l'âge en général peu avancé des malades, l'absence de syphilis acquise et d'intoxication dans leurs antécédents personnels ; le rachitisme, la débilité ou la chlorose, relevés dans les antécédents d'un certain nombre d'entre eux ; les hémorra-

gies qui ont précédé ou accompagné le début de l'anémie, et la dégénérescence graisseuse des petits vaisseaux, signalée dans le cas de Muir.

Enfin, il faut tenir compte aussi de l'évolution fébrile ou subfébrile de tous ces cas.

B. — Anémie aplastique sans hémorragies.

Ce sont les cas de Schaumann, Vaquez et Aubertin Lavenson, Caussade et Schœffer. A part l'absence d'hémorragies et le manque d'étiologie nette, ces cas prêtent aux mêmes remarques que les cas précédents. Aussi nous bornerons-nous, après avoir publié ces observations, à signaler très brièvement les quelques particularités rencontrées.

OBSERVATION XXVIII

(SCHAUMANN. — *Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann*, 1901, N F, n° 287.)

Homme de 22 ans, atteint depuis quelques mois de pâleur et d'affaiblissement progressif, sans cause connue.

Le malade, *de constitution assez chétive*, présente à son entrée à la clinique (31 octobre 1892) le tableau habituel de l'anémie pernicieuse. Pas d'amaigrissement appréciable ; la peau, d'une pâleur intense, tire légèrement sur le jaune ; les muqueuses sont très décolorées.

Au cœur, souffle systolique assez intense. Rien d'anormal aux appareils respiratoire, digestif et urinaire. Pas de parasites dans les fèces.

EXAMEN DU SANG :

	1 ^{er} novembre	26 novembre	15 janvier
Globules rouges	1.828.000	1.166.000	606.000
Hémoglobine	36	21	14
Valeur globulaire	1,19	1	1,32

Préparations fraîches : les globules sont de forme et de dimension à peu près normales ; pas de macrocytes. Les globules s'empilent mal. Le nombre des globules blancs n'est pas augmenté. Préparations sèches et colorées : *pas d'érythrocyte nucléé*, malgré des recherches répétées.

Pas de modifications de la formule sanguine au cours de la maladie. Traitement : repos, suralimentation, fer, arsenic, sans aucun résultat. L'état s'aggrave progressivement, des vomissements apparaissent, la matité précordiale s'élargit et le malade meurt le 20 janvier 1893, avec des signes d'épuisement général.

AUTOPSIE. — *Sur la peau des cuisses, la rétine de l'œil gauche, le péricarde, piqueté hémorragique.* Sommets pulmonaires : quelques granulations miliaires, jaunâtres, entourées de tissu fibreux. Cœur très dilaté, avec dégénérescence graisseuse : valvules, orifices, endocarde sains. Rate de volume normal, foie petit. *Moelle sternale pâle. Moelle jaune dans la diaphyse humérale droite ; pas d'examen de la moelle fémorale.*

OBSERVATION XXIX

(VAGUEZ et AUBERTIN. — *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1904, p. 288) (obs. résumée).

S..., comptable, âgé de 19 ans, vient à la consultation le 29 mai 1903, pour faiblesse et palpitations. En raison de sa pâleur intense, sans tuméfaction splénique ou ganglionnaire, on pratique aussitôt l'examen du sang. Résultat : 850.000 globules rouges ; 6.000 leucocytes.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — *Le père était alcoolique et*

syphilitique. La mère a eu une fausse couche et un enfant mort à un mois avec des signes non douteux de débilité congénitale : cet enfant, né à terme, très pâle et très faible, meurt au bout d'un mois, malgré une alimentation très bien surveillée : *il était remarquablement pâle* et n'a présenté qu'une faiblesse progressive. Deux filles et un fils âgé de 15 ans sont bien portants et ne présentent rien de pathologique, au point de vue clinique et hématologique, à part une des filles qui a toujours été pâle.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Dès les premiers jours, les parents, frappés de la pâleur de l'enfant, le jugent perdu. Cependant, son développement a été normal. Il n'a pas présenté dans son enfance de symptômes anémiques nets : ni essoufflement, ni palpitations, ni hémophilie.

« Bronchite, rougeole, congestion pulmonaire, crise appendiculaire ; ni syphilis, ni blennorrhagie.

Les symptômes anémiques, dont le début est impossible à préciser semblent s'être accentués au moment de la puberté : des essoufflements faciles, des palpitations, des ecchymoses sont apparus ; la pâleur, augmentée, s'exagère à la moindre fatigue. L'hiver dernier, un surmenage aggrave tous les phénomènes et le malade doit cesser son travail en mars.

ÉTAT A L'ENTRÉE. — Jeune homme de haute taille, bien constitué, sans amaigrissement ; ses téguments sont, ainsi que les muqueuses, presque entièrement décolorées ; *il y a des taches purpuriques sur le thorax, et de grandes ecchymoses sur les membres inférieurs.*

Rate : difficile à percuter ; le foie déborde légèrement les fausses côtes. Pas de ganglions, pas de douleurs osseuses.

Cœur : battements un peu rapides (104 pulsations) ; souffle anémique à la région préventriculaire gauche.

Bruit de diable intense aux jugulaires.

Poumons, système nerveux, appareil digestif normaux : pas de parasites dans les selles.

Urines : pas d'albumine ; de l'urobiline et de l'indican. Température normale.

EXAMEN DU SANG. — Le sang très pâle, très fluide, s'étale difficilement. Les globules rouges, comptés tous les trois jours, diminuent régulièrement de 850.000 à 300.000 (jour de la mort) ; les globules blancs oscillent de 4.900 à 6.000 ; les hémato blasts très rares sont impossibles à compter. La résistance globulaire est augmentée. Le caillot est irrétractile.

Pas de globules rouges déformés, peu de globules nains et de globules géants, pas de polychromatophilie, *pas de globules rouges nucléés* ; mononucléose très marquée avec prédominance des lymphocytes et des mononucléaires non granuleux.

11 juin : Globules rouges	750.000
Globules blancs	5.600
Polynucléaires neutrophiles	22%
Mononucléaires non granuleux	32
Lymphocytes	45
Polynucléaires éosinophiles	0
Mononucléaires éosinophiles	0
Mononucléaires neutrophiles	0
Mastzellen	0

27 juillet (veille de la mort) :

Globules rouges	320.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutrophiles	20%
Mononucléaires non granuleux	38
Lymphocytes	42
Polynucléaires éosinophiles	0
Mononucléaires éosinophiles	0
Mononucléaires neutrophiles	0
Mastzellen	0

EVOLUTION. — On essaie sans succès l'opothérapie médullaire et le traitement arsenical ; la maladie suit sa marche progressive et fatale. Quelques œdèmes, *des hémorragies cutanées, gingivales, rétiniennes, labyrinthiques*, se montrent ; les souffles vasculaires augmentent d'intensité ; le pouls s'ac-

célère, la tension baisse, une fièvre irrégulière apparaît à la fin, ainsi que les troubles digestifs (anorexie et vomissements). Une forte polyurie avec déminéralisation extrême dura pendant toute la maladie. Mort le 28 juillet, sans symptômes nouveaux.

AUTOPSIE. — *La moelle fémorale, à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse est absolument jaune ; la moelle costale est à peine rosée, et on voit sourdre la graisse quand on presse sur la côte ; la moelle de l'épiphyse de la clavicule est légèrement rosée.*

La rate est petite, dure, très pâle ; les ganglions ne sont pas augmentés de volume, sauf quelques ganglions mésentériques.

Tube digestif normal. Dégénérescence graisseuse du foie, du cœur, des reins ; pas d'aplasie artérielle, pas de lésions des glandes vasculaires sanguines.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Les frottis de moelle fémorale sont remarquablement pauvres en cellules. Les rares cellules qu'on trouve sont des globules rouges non nucléés, sans déformations ni différences de diamètre, semblables à ceux du sang. Un fait remarquable est l'absence presque complète de globules rouges nucléés. Pas de myélocytes granuleux ni de polynucléaires ; quelques lymphocytes, peu nombreux ; pas de mégacaryocytes.*

Les coupes montrent exactement l'aspect d'un lipome ou plutôt de la moelle de sureau. Entre les volumineuses aréoles graisseuses, il n'y a que de très rares cellules ; même en multipliant les coupes il a été impossible de trouver les nids cellulaires qui existent toujours, même dans les moelles les plus inactives. Enfin, sur des coupes pourtant nombreuses, on n'a pu trouver l'artère centrale de la moelle ni le sinus veineux qui l'accompagne.

La moelle costale contient peu de cellules : on peut y déceler quelques rares globules rouges nucléés et myélocytes. Néanmoins, les éléments dominants sont les lymphocytes et les globules rouges sans noyaux.

La rate est vide de sang, normale ; les ganglions, l'appareil lymphoïde intestinal, le thymus, les amygdales, sont normaux.

Le foie présente des hémorragies, une dégénérescence graisseuse extrême et des îlots de nécrose. Les cellules contiennent du pigment dur. Les reins ne présentent pas de néphrite chronique, mais quelques lésions épithéliales. Tube digestif absolument sain. Pas de lésions des glandes à sécrétion interne.

OBSERVATION XXX

(LAVENSON. — Nature de l'anémie aplastique et ses rapports avec les autres anémies. *The American Journal of the Medical Sciences Philadelphia*, 1907, vol. CXXXIII, p. 400-443.)

Femme de 33 ans, mariée, entrée à l'hôpital le 18 décembre 1905, pour palpitations et vomissements.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort à 38 ans, d'abcès du foie. Rien d'autre à noter dans les antécédents héréditaires ou collatéraux.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rougeole, coqueluche, variole pendant l'enfance ; diphtérie à 22 ans ; congestion pulmonaire à 25 ans. A l'âge de 11 ans, début de la menstruation, régulière, parfois douloureuse ; puis les règles deviennent profuses et durent une semaine. »

La malade, mariée à 19 ans, a deux enfants bien portants, de 12 et 11 ans ; fausse couche il y a trois ans, sans cause nette.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Début, il y a huit semaines, par de la pâleur progressive, de la faiblesse croissante et des vomissements. Puis surviennent de la dyspnée d'effort, et des palpitations. La malade dit avoir maigri d'environ vingt livres en huit semaines.

Six évanouissements passagers pendant la dernière semaine.

Anorexie ; constipation ; renvois acides et vomissements

au moindre mouvement ; pas d'hémorragies muqueuses ; pas d'œdème.

ETAT PHYSIQUE. — Femme bien constituée, d'un embonpoint satisfaisant ; la peau est jaune citron et les muqueuses sont très pâles.

Pas de pétéchies, pas d'ictère.

Les pupilles, égales, réagissent paresseusement à la lumière ; la vision est diminuée à gauche. Les appareils respiratoire, circulatoire, digestif, nerveux, sont normaux ; les ganglions, la rate, le foie, les reins ne sont pas perçus à la palpation. Urines claires, ambrées ; pas de sucre, mais une trace d'albumine. Le suc gastrique est pauvre en acide chlorhydrique ; les fèces ne contiennent ni sang ni parasites.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges	800.000
Globules blancs	2.500
Hémoglobine.	10 %
Valeur globulaire	0,62

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	67 %
Polynucléaires neutrophiles	27
Polynucléaires éosinophiles	0,4
Grands mononucléaires	3,5

Pas de myélocytes ; un normoblaste pour 1.000 leucocytes. *Malgré des recherches répétées on ne trouve ni mégalo blastes, ni mégalo cytes, ni microcytes.* Très légère poikilocytose.

Les examens ultérieurs ne montrent pas de modifications sensibles.

L'examen ophtalmoscopique fait voir *de nombreuses hémorragies rétinienne*s.

Sans autres symptômes, la malade s'affaiblit rapidement et meurt huit jours après son entrée à l'hôpital, neuf semaines environ après le début de la maladie.

AUTOPSIE. — Pas d'amaigrissement visible. Les plèvres contiennent 600 cc. de sérosité sanglante. *La cavité péritonéale contient 300 cc. de sang fluide, rouge sombre.* Le cœur, le

foie, les reins sont atteints de dégénérescence graisseuse. Le cœur et le foie sont infiltrés de pigment ferrique. Les reins présentent des lésions de néphrite parenchymateuse. Le tube digestif est normal. La rate et les ganglions présentent une notable prolifération de l'endothélium pulpaire.

Moelle osseuse : *la moelle diaphysaire et épiphysaire du tibia est graisseuse, très pâle ; la moelle costale est légèrement jaune.*

Frottis et coupe de la moelle diaphysaire du tibia près de l'épiphyse : *grande quantité de graisse, très peu de normoblastes et de normocytes ; pas de mégakloblastes ; quelques lymphocytes, très peu de myélocytes, pas de polynucléaires.*

OBSERVATION XXXI

(CAUSSADE et SCHEFFER. — Un cas d'anémie aplastique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 29 mai 1908.)

Homme de 57 ans, ancien lithographe, entrée à l'hôpital le 22 octobre 1907, pour faiblesse générale et dyspnée d'effort.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Rien de particulier.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Accès paludéens contractés en Cochinchine, en 1871 ; depuis cette époque, il n'est survenu aucun accident de malaria. Ni saturnisme ni syphilis. Le malade, quelque temps avant son admission à l'hôpital, a souffert de privations.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — La maladie a débuté, trois ou quatre semaines avant le 22 octobre 1907, par de la faiblesse et de la dyspnée progressivement croissantes.

ÉTAT ACTUEL. — Il existe une décoloration extrême des téguments, surtout à la face et aux membres ; les muqueuses sont entièrement blanches ; *ces jours derniers, des taches purpuriques sont survenues sur les jambes, les cuisses et surtout le thorax et le dos ;* elles sont pointillées, disséminées ou confluentes pour former parfois des plaques ecchy-

motiques ; leur coloration varie du rouge au vert, suivant leur âge. Il n'y a jamais eu d'autres hémorragies. Les fonctions digestives sont normales, sans diarrhée ni constipation ; l'appétit est diminué depuis trois semaines, sans dégoût électif pour certains aliments. Le foie, la rate, les ganglions sont normaux. Les battements du cœur sont réguliers ; bruit de rouet au niveau des jugulaires. Pouls rapide (116) et un peu faible ; tension, 16. Les poumons sont sains. Les urines, non albumineuses, contiennent des pigments uro-hématiques. Pas de parasites dans les fèces. Pas d'amaigrissement, ni céphalée, ni vertiges.

Globules rouges	1.530.000
Globules blancs	5.000
Hémoglobine (Gowers)	30
Valeur globulaire	1

Les globules rouges ne sont pas déformés ; quelques rares globules nains ou géants ; pas de polychromatophilie, ni basophiles ni fuchsinophiles. *Pas de globules rouges nucléés.*

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.	24 %
Lymphocytes.	68
Grands mononucléaires	8
Polynucléaires éosinophiles	0
Myélocytes.	0

Le 5 novembre 1907, deux mois environ après l'apparition des symptômes capitaux, dix-sept jours après l'entrée du malade à l'hôpital, surviennent des céphalées continues, une accentuation marquée de la pâleur et de la dyspnée, un œdème, considérable au niveau des aines et des bourses, léger à la face, *et de nouvelles taches purpuriques.*

10 novembre. — Affaiblissement rapide ; le malade est incapable de quitter son lit. Apparaissent alors des vertiges, une anorexie complète, une soif vive, une haleine fétide avec langue saburrale, sans troubles gastro-intestinaux ; pas le moindre vomissement.

Le 10 novembre, le coma survient ; mort le 16 novembre.

La veille de la mort, l'examen du sang montre :

Globules rouges 1.003.750

Globules blancs 9.000

Le sang est très pâle. A part une légère leucocytose, les particularités du sang sont les mêmes qu'au premier examen.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 23 %

Lymphocytes. 68

Grands mononucléaires 7

Polynucléaires éosinophiles 0,25

Myélocytes. 0

Hémoglobine (Gowers) 15

Valeur globulaire 0,60

AUTOPSIE. — *La moelle osseuse*, prise sur l'humérus à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse, *est complètement jaune et grasseuse*, présentant, en quelques points très rares, de petites taches rouges. Frottis : dégénérescence grasseuse complète ; les cellules sont très rares : quelques hématies, quelques très rares lymphocytes. *Ni myélocytes, ni hématies nucléées, ni polynucléaires*, même dans les quelques points où il y a un piqueté rouge.

Rate : dure à la coupe, légèrement scléreuse ; poids 240 gr. Elle contient uniquement des hématies et des lymphocytes.

Foie : légère dégénérescence granuleuse généralisée, avec *petits foyers hémorragiques* intra-lobulaires. Poids 1.600 gr.

Cœur : poids, 500 gr. ; pas d'atrophie ni de dégénérescence grasseuse ; *quelques petites hémorragies* intra-musculaires. Quelques plaques d'endartérite chronique sur l'aorte.

Reins normaux à la vue, à part un peu de dégénérescence grasseuse du rein droit. *Quelques petits foyers hémorragiques* dans la région corticale ; légère dégénérescence des cellules des tubuli contorti.

Tube digestif : normal, à part *quelques petites hémorragies* et des adhérences.

Cerveau normal, avec œdème des méninges.

En résumé, les lésions des organes se réduisent à quelques

phénomènes de dégénérescence, principalement du foie et du rein, à quelques minimes suffusions sanguines, et à une dégénérescence graisseuse totale de la moelle osseuse, qui ne contient que quelques rares globules rouges et de très rares lymphocytes.

Le malade de Vaquez et Aubertin, hérédosyphilitique presque certainement, a perdu un frère de débilité congénitale avec anémie. Lui-même était débile et très pâle à sa naissance.

Il présente de plus, ainsi que le malade de Caussade et Schoffer, des accidents purpuriques qui permettent, sinon de rattacher tout à fait, du moins de comparer dans une certaine mesure, ces deux cas aux formes d'anémie aplastique à processus hémorragique.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DE L'ANÉMIE APLASTIQUE

Telles sont les observations que nous avons pu retrouver dans la science: leur étude va nous permettre de donner maintenant, tout au moins dans ses grandes lignes, une vue d'ensemble de l'anémie aplastique en étudiant : 1° son étiologie; 2° sa symptomatologie; 3° son hématologie; 4° son anatomie pathologique; 5° sa pathologie; 6° son diagnostic différentiel; 7° son pronostic et son traitement.

ÉTIOLOGIE

Nous allons étudier successivement les divers facteurs qui peuvent intervenir dans l'étiologie de cette anémie : l'âge, le sexe, les intoxications, les affections héréditaires ou acquises, les hémorragies.

Age. -- *L'anémie aplastique est une maladie des jeunes* : si nous faisons, en effet, le pourcentage des cas considérés par nous comme typiques, nous constatons que sur 19 malades, 11 avaient moins de 30 ans, 5 avaient de 30 à 50 ans, 3 seulement avaient 57 ans. L'âge moyen était de 31 ans. Si nous examinons de même les cas dou-

teux qui, à notre avis, se rapprochent le plus de l'anémie aplastique, nous faisons les mêmes constatations. Bref, on peut dire que *toute anémie grave survenue après cinquante ans a de fortes chances de n'être pas une anémie aplastique.*

Sexe. — Le sexe ne paraît pas avoir la même importance, puisque sur nos 19 cas typiques nous trouvons 10 hommes et 9 femmes.

Intoxications. — Les intoxications, de même, ne semblent pas intervenir de façon appréciable : la presque totalité des malades ne présentaient, en particulier, ni saturnisme, ni alcoolisme.

Affections antérieures héréditaires ou acquises. — Ici, au contraire, nous avons affaire à un facteur beaucoup plus important, selon nous : l'hérédité intervient de façon incontestable, ainsi que les maladies de l'enfance ou de l'adolescence. Non pas que le malade hérite directement d'une anémie aplastique; mais parce que le plus souvent ces malades sont des débiles, et cela dès leur jeune âge. Consultons nos observations; nous y trouvons : un hérédo-syphilitique incontestable, dont un frère est mort de débilité congénitale avec anémie; un épileptique, peut-être hérédo-syphilitique lui-même, comme semble l'indiquer l'énorme mortalité de ses collatéraux; une malade, celle d'Ehrlich, incontestablement malingre et mal développée, la malade du docteur Devic est nettement rachitique. Quant à celle de P. Weil et de Masary, elle a toujours été peu robuste, ainsi que les malades de Schaumann et de Muir; ajoutons à cela qu'un certain nombre de malades ont des antécédents chlorotiques, anémiques ou hémorragiques et nous concluons qu'en

somme la plupart de nos malades étaient des sujets en état de moindre résistance, d'hypoplasie en quelque sorte soit généralisée, soit localisée au système sanguin.

Aussi, serait-il intéressant, dans ces cas, de rechercher l'hérédo-syphilis d'une façon plus détaillée et plus précise, en particulier par la méthode de Wassermann.

Quant aux autres affections, en particulier la syphilis acquise, le paludisme, les néphrites, elles ne paraissent pas intervenir : les malades, pour la plupart, n'en présentent pas dans les antécédents.

SYMPTOMATOLOGIE

Voici quelle est, en général, la symptomatologie et l'évolution d'une anémie aplastique :

Un sujet jeune, souvent peu robuste, avec des antécédents chlorotiques, anémiques ou hémorragiques, présente une période d'hémorragies : ce sont des hémorragies nasales, gingivales, utérines, hémorroïdaires, gastriques même, dont le sujet se préoccupe généralement peu, au début tout au moins. Mais l'anémie apparaît, le malade pâlit, perd ses forces, s'essouffle; il présente des bourdonnements d'oreilles, des éblouissements, des maux de tête souvent très violents. D'autre part, les hémorragies, loin de se calmer, continuent de plus belle, en même temps que les téguments se couvrent de pétéchies et d'ecchymoses. Devant la persistance et l'aggravation de cet état, le malade se décide à consulter le médecin; il y a un mois ou deux que la maladie évolue.

La première chose qui frappe, c'est la pâleur de cire de ces malades : ils ont l'air saignés à blanc, et présentent

les signes de l'anémie la plus intense; car, dans ces cas, l'anémie est bien plus profonde que ne le feraient supposer les troubles subjectifs accusés par le malade.

Aussi, à l'auscultation, trouve-t-on tous les signes de l'anémie grave : souffles anémiques multiples, bruits du cœur rapides, irréguliers, soufflants.

Mais, et c'est là une caractéristique importante, cet état grave ne s'accompagne pas d'amaigrissement : à l'inverse d'un certain nombre d'anémies, l'anémie aplastique s'accompagne toujours d'un embonpoint satisfaisant.

Le syndrome hémorragique attire bientôt l'attention : *tout saigne chez ces malades.* ,

On fait une injection de sérum pour remonter ces malades : il se fait un hématome au point de l'injection, avec hémorragie par l'orifice de la piqûre; on fait une piqûre au lobe de l'oreille pour pratiquer l'examen hématologique : on détermine souvent une hémorragie difficile à arrêter. Un traumatisme insignifiant détermine de larges ecchymoses; des poussées purpuriques, des pétéchie appaaraissent partout. La vue s'affaiblit, à la suite d'hémorragies rétiniennes multiples et étendues, des hémorragies cérébrales ou méningées peuvent survenir, entraînant des phénomènes de paralysie. Il semble que le système circulatoire soit altéré, corrodé, et présente une fragilité anormale, l'exposant à des ruptures innombrables et presque spontanées.

Il faut savoir cependant que, dans quelques cas, plus rares, il est vrai, l'état hémorragique peut faire entièrement défaut et dans les antécédents et dans le début et dans l'évolution de l'anémie aplastique.

Quoi qu'il en soit, l'anémie fait de rapides progrès ;

ces malades perdant leur sang par de continuelles hémorragies, incapables, d'autre part, de réparer leurs pertes, voient leur état s'acheminer à grands pas vers la mort. Les fonctions digestives, respectées jusque-là, s'altèrent, des syncopes surviennent au moindre mouvement, la fièvre s'allume, le délire apparaît et le malade meurt au milieu de symptômes asphyxiques ou, au contraire, s'éteint doucement.

La maladie, dans son ensemble, a évolué en quelques mois, parfois même en quelques semaines.

HÉMATOLOGIE

Le sang très clair, comme dilué, s'étale souvent mal sur la lame, en raison de son peu de viscosité.

Dans le champ du microscope, on aperçoit quelques rares hématies, étonnamment clairsemées, normales d'ailleurs comme forme et comme dimensions.

Il n'y a pas d'altération des globules rouges, ni d'hématies nucléées.

A côté des hématies, on trouve quelques rares globules blancs, lymphocytes le plus souvent.

Le chiffre des globules rouges est considérablement abaissé, au point de tomber parfois à 500.000 par millimètre cube, et même plus bas encore.

L'hémoglobine est diminuée, mais de façon variable, ce qui entraîne des variations de la valeur globulaire : cependant celle-ci est le plus souvent augmentée.

Le chiffre des globules blancs est très diminué, au point de tomber parfois au-dessous de 1.000 par millimètre cube. Mais cette diminution ne frappe pas également tous

les éléments : elle porte surtout sur les polynucléaires ; les polynucléaires neutrophiles peuvent ne plus représenter que 10 à 20 p. 100 de la formule leucocytaire. Quant aux éosinophiles et aux mastzellen ils ont en général complètement disparu.

Cette disparition presque totale des polynucléaires fait que les lymphocytes constituent à eux seuls jusqu'à 60, 70 et même 90 p. 100 de la formule leucocytaire ; il y a donc lymphocytose, mais lymphocytose relative, puisque le chiffre total est peu modifié. Enfin les hémato blasts sont très diminués, ce qui, pour certains auteurs, expliquerait l'irrétectilité du caillot.

On n'observe pas de globules blancs anormaux.

En somme, la formule se caractérise par une hypoglobulie considérable, sans altérations globulaires, par une leucopénie avec lymphocytose relative, et par l'absence de formes globulaires anormales.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce sont les lésions des organes hématopoiétiques qui présentent le plus d'intérêt.

Moelle osseuse : ses altérations sont assez variables. Tantôt, c'est le cas le plus fréquent, elle est inactive, remplacée en totalité par le tissu adipeux, qui lui donne sa couleur jaune ; à peine trouve-t-on, de place en place, quelques petits îlots de globules rouges adultes et de lymphocytes, noyés pour ainsi dire au milieu de cet envahissement de graisse ; tantôt la moelle n'existe plus ; elle est remplacée par un liquide jaunâtre, huileux, qui occupe, en quantité minime, les alvéoles des os plats. Tantôt la

moëlle, rouge, semble active, mais alors, au lieu de reproduire des cellules rouges suivant le mode typique ou atypique, elle produit exclusivement des globules blancs. Tantôt, enfin, la moëlle est envahie par des formations néoplasiques ou myélomateuses qui se substituent plus ou moins complètement à elle.

Les autres organes hématopoiétiques sont beaucoup moins atteints et présentent, à peu de chose près, les mêmes lésions que dans les autres anémies.

La rate est généralement sclérosée avec un certain degré soit d'atrophie, soit d'hypertrophie; elle est quelquefois infiltrée de pigment ferrique.

Les ganglions lymphatiques sont à peu près normaux, tout au plus présentent-ils un peu de sclérose, ou une structure moins nette que normalement, un peu floue, mais reconnaissable cependant.

Le foie, souvent un peu augmenté de volume, présente, en général, de la dégénérescence graisseuse, un peu de sclérose et souvent une infiltration de pigment ferrique.

Il est d'autres lésions que nous ne pouvons passer sous silence : ce sont celles de l'appareil circulatoire.

Cœur : le myocarde présente une dégénérescence graisseuse accentuée; il est, de plus, « farci » d'hémorragies, qui infiltrant son tissu et en dissocient les fibres. Quant aux orifices, ils sont normaux.

Les vaisseaux paraissent aussi touchés : dans un cas (Muir), on a noté de la dégénérescence graisseuse de tous les petits vaisseaux. C'est peut-être là l'explication de ces hémorragies désespérantes de l'anémie aplastique.

Quant aux autres appareils de l'organisme, à part les

hémorragies et la dégénérescence graisseuse, ils ne présentent rien à noter.

En particulier, *le tube digestif*, si souvent lésé dans l'anémie de Biermer, est en général sain dans l'anémie aplastique.

Les reins, également, sont peu ou pas touchés.

PATHOGÉNIE

En présence des profondes différences présentées par ces observations, tant au point de vue étiologique et symptomatologique, qu'au point de vue anatomo-pathologique, les conceptions des auteurs sur la pathogénie de l'anémie aplastique ont beaucoup varié; néanmoins, on peut, à l'heure actuelle, les ramener à trois théories principales.

1° Pour quelques auteurs, Blumenthal entre autres, l'anémie aplastique serait l'aboutissant naturel, presque fatal de l'anémie métaplastique. Le processus de régénération, profondément dévié d'abord, finirait par aboutir à l'aplasie complète.

Cette théorie n'est pas exacte, au moins dans la plupart des cas, car l'anémie métaplastique reste en général métaplastique jusqu'au bout : tout au plus voit-on, à la période ultime, le nombre des éléments anormaux diminuer dans le sang, la moelle restant toujours active néanmoins. D'ailleurs l'étiologie, la symptomatologie et l'hématologie sont totalement différentes dans les deux cas.

2° Pour d'autres auteurs, l'anémie aplastique ne serait que le stade ultime des anémies plastiques, surtout des anémies intenses et prolongées, par une sorte d'épui-

sement de la moelle osseuse : celle-ci, après avoir lutté avec succès pendant un certain temps, finirait par succomber et par perdre son activité. D'après cette théorie, les hémorragies auraient donc une certaine importance en accélérant encore l'épuisement médullaire.

Cette théorie est meilleure, mais incomplète. Il n'est pas prouvé du tout que l'anémie aplastique passe par un premier stade d'anémie plastique : car il est absolument exceptionnel d'observer des signes de réparation sanguine, en particulier la réaction normoblastique. Dans un seul cas, en effet, celui de Stone, on signale quelques normoblastes « *extrêmement rares* ».

3° D'autres auteurs enfin, Vaquez surtout, la considèrent comme une maladie spécifique, comme une entité morbide ayant sa place nettement définie dans le cadre nosologique. Pour Vaquez, l'anémie est aplastique dès le début : l'aplasie, loin d'être le terme ultime, l'aboutissant d'une anémie prolongée, serait, au contraire, constituée dès l'origine de cette anémie. Cette conception est beaucoup plus satisfaisante dans l'ensemble, et c'est, comme on le verra, celle à laquelle nous nous rangerons, sauf quelques réserves.

En réalité, il est impossible d'admettre, dans la pathogénie de l'anémie aplastique, une unité absolue, conforme à une seule théorie : nous nous trouvons, en effet, en présence de trois classes d'observations.

Première classe. — La première classe répond à trois ordres de faits :

1° La moelle osseuse est envahie par un tissu néoplasique, dû à la généralisation d'un néoplasme situé en un point quelconque de l'organisme. Ce tissu néoplasique dé-

truit par sa prolifération le tissu propre de la moelle; qu'il empêche ainsi de lutter contre l'anémie due au cancer.

2° Dans d'autres cas, la moelle est envahie par une hyperplasie myéloïde diffuse, qui se rattache étroitement aux processus leucémiques : c'est la pseudo-leucémie médullaire de Runeberg et Pinkus, qui peut aboutir à une forme aplastique par destruction du tissu médullaire érythropoïétique.

3° Dans d'autres cas enfin, plus fréquents, le tissu anormal est constitué par du tissu lymphoïde. Il s'agit encore, et plus exactement même que dans le cas précédent, de pseudo-leucémie, c'est-à-dire d'hypoplasie lymphocytaire envahissant la totalité de la moelle osseuse sans lympho-leucémie sanguine.

Dans certaines observations, cette hyperplasie se fait primitivement au sein de la moelle osseuse normale. Dans d'autres, au contraire, cette prolifération lymphoïde survient au cours d'une anémie métaplastique, comme en témoigne l'observation inédite de M. Devic; dans ces cas, la pathogénie de Blumenthal, que nous avons exposée plus haut, contient une grande part de la vérité.

Tous ces cas, si différents soient-ils histologiquement, répondent, en définitive, à un même processus. Il y a étouffement du tissu érythropoïétique par la prédominance d'un tissu anormal. Il y a, dans ces cas, « myélophtisie » et « anémie arégénérative par myélophtisie » pour employer les termes proposés par Pappenheim.

Tous ces cas, que nous avons réunis dans le deuxième groupe de nos observations, ne répondent pas à l'anémie aplastique vraie.

Deuxième classe. — La deuxième classe est caractérisée par l'existence d'un état hémorragique plus ou moins accentué, qui se manifeste de deux façons.

1° On relève dans les antécédents du malade ou dans le début de l'anémie, des accidents de purpura, sous forme de taches purpuriques, d'ecchymoses, de pétéchies sur les téguments : ce sont les cas de Muir, d'Evans et Halton, de Blumenthal, d'Hirschfeld, de Stone, de Vaquez et Aubertin.

2° Ou bien on se trouve en présence d'un état voisin de l'hémophilie, datant de l'enfance, et se manifestant par une tendance invincible aux hémorragies : ce sont les cas d'Ehrlich, de Dalton, de Zeri et de Blumenthal.

A cause de sa parenté avec les affections hémorragiques, à quelque forme qu'elles appartiennent, purpura infectieux et hémophilie sporadique, ce groupe mérite de conserver son unité; *il répond à l'anémie aplastique vraie.*

Dans l'étiologie, on retrouve :

1° *La misère*, mais cette cause paraît de peu d'importance : une seule malade, celle de Dalton, a vécu dans une grande misère; quant aux autres malades, ils ne semblent pas présenter ce facteur dans leurs antécédents.

2° *Des maladies infectieuses* : pneumonie et dysenterie un an auparavant dans le cas d'Ehrlich, paludisme ancien dans le cas de Zeri.

3° Souvent nous trouvons un état de *débilité antérieure*, parfois congénitale : la malade d'Ehrlich est incontestablement malingre; celle de Dalton était faible depuis longtemps. Le malade de Muir était peu déve-

loppé et chétif, celui de Pasteur a toujours été pâle. Enfin, la malade de Blumenthal a été chlorotique.

Il semble, en un mot, que ces malades aient présenté soit un état de débilité de tout l'organisme, soit tout au moins un état de moindre résistance du système sanguin; c'est ainsi, par exemple, que le malade de Zeri, qui ne présenta aucun accident de débilité dans ses antécédents, avait de l'*hypoplasie aortique*, comme le montra l'autopsie. Dans un de ces cas, on peut retrouver nettement l'origine de cette débilité : c'est l'hérédosyphilis. Le malade de Vaquez est incontestablement un hérédosyphilitique, et son frère est mort de débilité congénitale avec *anémie*. Peut-être, si l'attention avait été plus spécialement attirée sur ce point, eût-on retrouvé cette hérédité dans un plus grand nombre de cas.

4° Enfin, il est un certain nombre de cas où aucune cause ne peut être retrouvée dans les antécédents.

Mais, selon toute vraisemblance, il existe dans tous ces cas, au moment où apparaissent les symptômes anémiques, une intoxication ou une toxi-infection frappant à la fois les globules rouges déjà formés (anémie par hémophtisie de Pappenheim), les vaisseaux sanguins, et surtout les centres érythropoïétiques (anémie par arégénération). A la destruction sanguine s'ajoute donc la stérilisation médullaire, deux processus qui additionnent leurs effets et ne tardent pas à rendre la vie impossible.

On peut se demander s'il ne s'agirait pas d'une toxine analogue aux lipoïdes d'origine intestinale ou parasitaire, qu'on tend à considérer comme la cause de l'anémie métaplastique.

Troisième classe. — Reste enfin un groupe où rien, ni

dans l'étiologie, ni dans l'examen anatomo-pathologique de la moelle osseuse, ne permet d'interpréter l'anémie aplastique.

La stérilité de la moelle est pure, sans hémorragies en particulier. Dans ces cas, l'anémie est particulièrement, et à proprement parler, *arégénérative*.

Il s'agit encore, très probablement, d'un processus toxique ou toxi-infectieux agissant directement sur les centres érythropoïétiques, sans lésions vasculaires et sans troubles fonctionnels du sang.

C'est surtout pour les groupes 2 et 3 que l'anémie aplastique mérite la spécificité que Vaquez a revendiquée pour cette maladie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Deux maladies sont aisément distinguées de l'anémie pernicieuse aplastique : ce sont la chlorose et l'anémie pseudo-leucémique infantile.

Leurs conditions spéciales d'âge, leur formule hématologique et leur évolution différentes, viennent encore faciliter le diagnostic.

Il en est de même, en général, pour les anémies simples, tout au moins lorsque leur hypoglobulie reste modérée. Car nous avons vu, au cours de l'observation, les grandes difficultés qu'offre le diagnostic, aussitôt que l'hypoglobulie s'accroît, et Widal, Abrahmi et Brulé, de Luzzato, ont pu rapporter des faits d'anémie *plastique* où le sang présentait une formule d'anémie *aplastique*.

Les anémies orthoplastique et métaplastique se carac-

térisent par leurs signes d'activité médullaire : modification de la forme et des dimensions des hématies, présence de normoblastes ou de mégaloblastes dans le sang, présence de myélocytes, absence de leucopénie, ou tout au moins persistance d'un chiffre de polynucléaires à peu près normal. De plus, dans l'anémie orthoplastique, le chiffre des globules tombe rarement au-dessous de 1.500.000 et le caillot reste rétractile.

Le diagnostic sera facilité par des examens répétés et attentifs de la formule sanguine, pour rechercher l'apparition de formules de régénération, ou la progression de l'hypoglobulie.

Mais le seul élément qui permette d'affirmer l'anémie aplastique, c'est l'examen macroscopique et microscopique des organes hématopoiétiques, surtout de la moelle des os longs et des os plats, ces derniers pouvant abriter une moelle active, alors que la moelle diaphysaire, et même épiphysaire des os longs, reste inactive.

Donc, nous considérons qu'en l'absence d'examen anatomopathologique des organes hématopoiétiques, il est impossible d'affirmer l'aplasie. D'ailleurs, cet examen a encore un autre but, c'est de nous renseigner sur les causes de cette aplasie, en montrant l'état de la moelle grasseuse, ou détruite par un processus anormal.

Néanmoins, et ceci a une grosse importance, en raison du pronostic de l'affection, on pourra, chez le malade, soupçonner l'anémie aplastique lorsque, après un état hémorragique plus ou moins accentué, on constatera :

1° Une anémie intense, avec un nombre d'hématies inférieur à un million, sans aucune forme anormale, sans globules rouges nucléés.

2° Une leucopénie avec lymphocytose relative.

3° L'irrétectilité du caillot.

4° Une aggravation progressive de ces signes au cours d'examens hématologiques successifs.

Donc, hémorragies, *hypoglobulie intense sans signes de régénération, leucopénie avec lymphocytose, irrétectilité du caillot, marche progressive de l'affection*, voici la tétrade qui nous permettra de penser à l'anémie aplastique.

PRONOSTIC

En raison de la marche progressive de l'affection, que rien ne peut enrayer, puisque la moelle est définitivement stérile, le pronostic est fatal : *l'anémie pernicieuse aplastique est une affection toujours et rapidement mortelle par marche progressive de l'anémie.*

TRAITEMENT

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune thérapeutique efficace de l'anémie aplastique. Opothérapie médullaire, fer sous ses différentes formes, arsenic, sérum artificiel, transfusion sanguine, suralimentation, tout a été tenté avec le même insuccès, et rien n'a pu réveiller l'activité de la moelle définitivement stérile. On peut dire que *tout traitement de l'anémie aplastique est voué à un échec certain.*

CONCLUSIONS

I. — Les anémies graves ou du type pernicieux doivent être divisées suivant le mode réactionnel de l'organe érythropoïétique par excellence, la moelle osseuse. On peut concevoir, dès lors :

- 1° Des anémies orthoplastiques ou normoblastiques.
- 2° Des anémies métaplastiques ou mégaloblastiques.
- 3° Des anémies aplastiques ou arégénératives.

II. — Les anémies aplastiques sont caractérisées par l'absence des signes de régénération sanguine, non seulement dans le sang circulant, mais encore et surtout dans la moelle osseuse, dont l'examen anatomo-pathologique seul permet d'établir le diagnostic. La stérilité médullaire est due, soit à une hyperplasie de cellules étrangères, lymphoïdes surtout, soit à une aplasie totale. C'est surtout ce dernier cas qui constitue l'anémie aplastique vraie.

III. — La symptomatologie montre, en dehors des signes d'anémie grave, des symptômes importants comme

les hémorragies; les hémorragies ne sont cependant pas absolument constantes.

IV. — L'anémie aplastique, maladie de l'âge jeune et adulte, est une affection rare; son pronostic est fatal.

La thérapeutique est impuissante.

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA. — Un cas d'anémie aplastique. *Argentina Medica*, 1904.
- AGASSE-LAFONT. — L'anémie pernicieuse protopathique. Thèse, Paris, 1905-06.
- H. ASSMANN. — L'anémie par ostéo-clérose. *Beitrag zur pathol. Anat. und allgem. Pathol.*, 1907, XLI, 3.
- AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. Thèse, Paris, 1904-1905.
- Parallélisme entre l'état du sang et de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse. *Semaine médicale*, 15 août 1906.
- Les anémies par anhématopoièse. *Semaine médicale*, 15 juillet 1908, XXVIII, p. 337.
- AUBERTIN, MÉNÉTRIÉR et BLOCH. — Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire. *Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux de Paris*, 7 avril 1905.
- RICCA BARBERIS. — Un cas d'anémie grave du type aplastique au cours d'une infection puerpérale. — *Giornal d. R. Accadem. d. Med. d. Torino*, 1908, fasc. 6, et *Riforma Medica*, 1908, n° 31.
- BERGER et TSUCHIYA. — Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1909 XCVI.
- BILLINGS. — Signification de l'absence d'hématies nucléées dans les anémies graves. *New-York Med. Journal*, 20 mai 1899, pp. 693-695.
- Anémie pernicieuse. *Journal of the Americ. med. Assoc.*, août 1901.
- BLOCH. — *Ziegler's Beitrag*, 1903, XXXIV, p. 347.
- *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, LXXVII, p. 277.
- BLUMENTHAL. — De l'anémie aplastique. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 1908, XC, p. 132.

- BLUMENTHAL et MORAVITZ. — Recherches expérimentales sur les anémies post-hémorragiques et leurs rapports avec l'anémie aplastique. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 1908, XCII, p. 24.
- BLUMER. — Anémie pernicieuse aplastique avec hyperplasie lymphoïde de la moelle. *John Hopkins Hospital Bulletin*, avril 1905, pp. 127-131.
- BUSSENIUS. — Etiologie de l'anémie pernicieuse progressive. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1901, XLI. —
- CADE. — Anémie pernicieuse avec moelle jaune dans les épiphyses et la diaphyse des os longs. *Bulletin médical*, 18 juillet 1903, XVII, pp. 647-649 et *Lyon médical*, 1903, II, pp. 316-322.
- CAUSSADE et SCHÖFFER. — Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. *Bull. et Mém. Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1904, XXI, pp. 313-315.
- CHAUFFARD. — Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1904, XXI, pp. 313-315.
- CHAUFFARD et LÆDERICH. — Etudes sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. *Revue de Médecine*, n° IX, 10 septembre 1905, XXV, p. 653-669.
- CONTI et ROSSI. — Un cas de pseudo-leucémie, lymphadénoïde avec signes hématologie d'anémie aplastique. *Bulletino della Scienza Medica*, février 1910.
- DALTON. — Deux cas d'anémie pernicieuse sans signes d'érythrocytolyse avec suppuration gingivale. *Transactions of the Clinical Society of London*, 1903-1904, XXXVII, pp. 101-109.
- EHRLICH. — Anémie grave sans réaction myéloïde. *Charité Analen*, 1888, XIII.
- ELIÇAGARAY. — Injections de sérum sanguin frais dans les états hémorragiques. Thèse, Paris, 1906-1907.
- ENGEL. — *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1900, XL, p. 17. — Peut-on conclure de la composition du sang anémique à l'état des organes hématopoiétiques. Société médicale de Berlin, 12 juin 1907.
- EVANS et HALTON. — *Journal of the American Medical Association*, 15 avril 1905, XLIV, p. 1195.
- GUTIG. — Hypoleucocytose et moelle osseuse. *Berliner klinische Wochenschrift*, 21 août 1905.

- HERRICK. — Des hémorragies répétées comme cause d'anémie grave. *Illinois Medical Journal*, 1902-1903, LII, pp. 463-466.
- HIRSCHFELD. — *Berliner klinische Wochenschrift*, 1906, n° XLIII, p. 544-548.
- HOULMANN. — Anémie pernicieuse à rechutes; évolution de l'anémie pernicieuse. Thèse, Paris, 1907-1908.
- HUNTER. — Recherches sur la nature infectieuse et l'étiologie de l'anémie pernicieuse. *Lancet*, 1903, p. 367.
- ISRAEL ET PAPPENHEIM. — *Virchow's Archiv*, CXLIII.
- KURPJUWEIT. — Anémie mortelle chez le vieillard. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1905, LXXXII, pp. 423-436.
- LABBÉ. — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 29 juin 1906.
- LABBÉ ET LORTAT-JACOB. — Anémie pernicieuse progressive; néphrite chronique. *Bulletins et Mem. de la Société anatomique de Paris*, juillet 1903, LXXVII, pp. 553-560.
- LABBÉ ET SALOMON. — Anémie pernicieuse progressive et néphrite chronique. *Bull. et Mém. Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1904, XXI, pp. 83-89.
- Les anémies pernicieuses. *Revue de médecine*, avril et mai 1908, XXVIII, 305-331; 448.
- LAVENSON. — Nature de l'anémie aplastique et ses rapports avec les autres anémies. *American Journal of the Medical Sciences*, Philadelphie, janvier 1907, CXXXIII, p. 100.
- LESNE, CLERC ET LÉDERICH. — Anémie pernicieuse avec réactions spéciales du sang et de la moelle osseuse. Thèse Aubertin, Paris, 1904-1905, p. 233.
- DE MASSARY ET P.-E. WEIL. — *Bulletins et Mémoires des Hôpitaux de Paris*, 5 juin 1908, XXV, 872-877.
- MUIR. — Un cas d'anémie aplastique sans réaction myéloïde. *British Medical Journal*, 29 septembre 1900.
- PAPPENHEIM. — *Folia Hæmatologica*, III, 1906, page 570; IV, 1907, n° 1.
- PASTEUR. — Un cas d'anémie pernicieuse avec signes anormaux. *Transactions of the Clinical Society of London*, 1903-1904, XXXVII, pp. 35-41.
- RIEUX. — Précis d'hématologie et de cytologie, 1911.
- ROSSI. — Aplasie de la moelle osseuse et anémie grave. Congrès italien de médecine, octobre 1908.
- ROUBIER. — Contribution à l'étude des modifications du sang dans les néphrites. Thèse, Lyon, 1908-1909.

- SCHAUMANN. — L'anémie pernicieuse au point de vue de la théorie moderne de l'auto-intoxication. *Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann*, 1901, n° 287.
- SENATOR. — *Zeitschrift für klinische Medizin*, décembre 1904 (d'après Aubertin).
- STADELMANN. — La moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse progressive. Académie de Médecine de Belgique, 23 février 1895.
- STEINHAUS et STORDEUR. — L'anémie dite aplastique. *Archives de médecine expérimentale*, 1908, p. 805.
- VAN DER STRICHT. — La moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse progressive. Académie de Médecine de Belgique, 23 février 1895.
- W.-J. STONE. — *Ohio State Medical Journal*, novembre 1907, III, 243-255.
- W. THOMAS et H.-D. ROLLESTON. — Fatal aplastic anæmia. *British Medical Journal*, janvier 1910, I, p. 16.
- VAQUEZ et AUBERTIN. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. *Gazette médicale des Hôpitaux de Paris*, 1904, p. 328, et *Bull. et Mém. Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1904, p. 288.
- WIDAL ABRAMI et BRULÉ. — Anémie grave mortelle chez un brightique azoturique. Formule sanguine d'apparence aplastique avec moelle osseuse en activité. *Bull. et Mém. Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 décembre 1907.
- ZERI. — L'anémie aplastique. *Policlinico*, XII, H. 7, et *Folia Hæmatologica*, 1904.
- *Policlinico*, XII, 1905, p. 289.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	3
INTRODUCTION.....	5

PREMIÈRE PARTIE

Les anémies en général	7
Anémies simples	9
Anémies pernicieuses	10
Historique de l'anémie aplastique	11

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS	13
<i>1^{er} groupe</i> : Observations à caractères hématologiques et anatomiques insuffisants	13
A. — Observations à caractères anatomiques insuffisants.	13
B. — Observations à caractères hématologiques insuffi- sants	24
<i>2^e groupe</i> : Observations d'anémie aplastique par proli- fération exclusive de globules blancs dans la moelle osseuse	33
<i>3^e groupe</i> : Observations d'anémie aplastique vraie.....	51
A. — Anémie aplastique avec état hémorragipare.....	51
B. — Anémie aplastique sans hémorragie.....	70

TROISIÈME PARTIE

Étude synthétique de l'anémie aplastique.....	81
Étiologie.....	81

Symptomatologie	83
Hématologie	85
Anatomie pathologique	86
Pathogénie	88
Diagnostic différentiel	93
Pronostic	95
Traitement	95
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	99

